

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1925-1926. — N° 42

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
médication arsenicale organique
dans les anémies

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges-Marie-Gaston GRIOLET

né le 8 mai 1901, à Valence (Drôme)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

Médication arsenicale organique

dans les anémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
médication arsenicale organique
dans les anémies



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges-Marie-Gaston GRIOLET

né le 8 mai 1901, à Valence (Drôme)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.
Doyen
Assesseur

M. HUGOUNENQ.
MM. J. LEPINE.
ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, TESTUT,
FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM	BARD
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements		TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale		NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales		DOYON.
Anatomie pathologique		COLLET.
Chirurgie opératoire		X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		PAVIOT.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.		ETIENNE MARTIN
Pharmacologie		COURMONT (P.)
		PIC.
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL.
— Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.	X.
Puériculture et hygiène de la première enfance.	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUROUX	ROUBIER	SANTY.
GARIN.	TRILLAT	FAVRE	DUNET.
SAVY.	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.)	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT Lucien.	ROCHAIX	LEULIER.	NOEL.
PIERY.	CORDIER (V.)	MAZEL.	CORDIER (Pierre).
COTTE.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, président; THEVENOT Lucien, assesseur;
MM. SARVONAT et CORDIER (V.), agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE LIEUTENANT-COLONEL ACHILLI,
MORT AU CHAMP D'HONNEUR, LE 1^{er} FÉVRIER 1871

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE,
LE LIEUTENANT JEAN GRIOLET,
MORT AU CHAMP D'HONNEUR, LE 22 JUILLET 1915

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma profonde affection.

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING,
PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE
ET DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Pour le grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dont l'enseignement clinique sera
pour nous un souvenir inoubliable.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En remerciement du bienveillant
accueil qu'il nous a fait dans son
service au cours de nos recherches.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVONAT

En témoignage de reconnaissance et pour
la partie expérimentale de nos travaux.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES

DES FACULTÉS DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE PARIS ET DE LYON

INTRODUCTION

La médication arsenicale est une de celles dont l'histoire a été fertile en exemples que l'on peut retrouver dans la plus haute antiquité.

Les Chinois et les Indiens ont été les premiers à connaître et à utiliser les propriétés de ce corps que Dioscoride et Pline préconisent ensuite.

Après la période du Moyen-Age où l'arsenic tombe dans l'oubli, c'est seulement en 1760 que Cadet découvre dans son laboratoire de la rue de l'Arbre-Sec à Paris, la liqueur fumante qui porte son nom, obtenue par la distillation d'un mélange d'anhydride arsénieux et d'acétate de potasse.

C'était la première préparation organo-métallique de l'arsenic ; et des nouveaux composés, aussi variés que peuvent l'être les groupements organiques susceptibles de fixer la molécule arsenicale, allaient bientôt se développer sous les travaux des chimistes et des biologistes.

Les XVIII^e et surtout XIX^e siècles furent une époque de floraison pour ces nouvelles compositions qui mirent bien en relief les travaux de Melchior Frick, Gmelin, Marco-Jacobi mais surtout Thomas Fowler et Richard

Pearson au XVIII^e siècle ; tandis qu'au XIX^e, les nouvelles méthodes précises de la pharmacologie et de la pharmacodynamie, allaient permettre de classer systématiquement les différentes actions de ces produits si variés.

Et parmi les nombreux travaux cliniques de Trousseau, Pidoix, Niederkomme, nous en trouvons traitant particulièrement du sujet qui nous intéresse, c'est-à-dire de l'effet de la médication arsenicale organique, sur tous les états anémiques suivant leurs différentes causes. Les travaux de M. A. Gautier furent un commencement à la connaissance du métabolisme de l'arsenic dans l'organisme humain ; et son absence dans le sang est une des choses frappantes parmi les résultats des dosages effectués en différentes régions.

Il est donc bien certain que l'arsenic n'agira pas sur le sang par des phénomènes de remplacement d'un élément chimique manquant, comme une conception simpliste pourrait le faire imaginer pour le mécanisme de la médication martiale. Ne semblait-il donc pas un peu paradoxal de voir Dujardin-Beaumetz préconiser le traitement arsenical dans l'anémie ? Non, si l'on considère l'action de l'arsenic non pas directe mais catalytique pour ainsi dire, comme la mousse de platine ou la poudre de nickel arrivent à faire combiner des corps gazeux mis en leur présence sans intervenir chimiquement dans la réaction. A la fin du siècle dernier les opinions se précisent : En 1866 les cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu nous montrent l'opinion de Trousseau au sujet des anémies tuberculeuses : « Vous êtes surpris, dit-il de me voir prescrire des médications si différentes à plusieurs femmes qui sont dans le service de la clinique et qui toutes vous

paraissent atteintes de chlorose, toutes en effet sont pâles, cachectiques, névralgiques, chez presque toutes vous trouverez des bruits de souffle dans les vaisseaux du cou, et pourtant j'institue un traitement fort différent pour des cas en apparence identiques ; c'est que je suis convaincu que la confusion introduite par quelques-uns de nos Maîtres dans le diagnostic des maladies qui ont pour élément commun l'anémie fait chaque jour de nombreuses victimes ». Il s'agissait de chloro-anémiques tuberculeuses chez lesquelles la médication martiale n'avait eu pour résultat que d'activer violemment la maladie causale sans guérir le symptôme anémie. Traitées au contraire suivant la méthode que préconisait Trousseau les améliorations n'avaient pas été douteuses pour cette série de malades. Quelques années plus tard, en 1882, Rabuteau signalait à propos des essais toxicologiques des arsoniums quaternaires l'innocuité relative que présente l'acide cacodylique : l'arsenic, écrit-il, est tellement rivé aux radicaux alcooliques dans la molécule des arsoniums quaternaires que ces arsoniums fonctionnent absolument comme des corps simples dont l'activité est tout à fait différente de celle de l'arsenic dans les combinaisons ordinaires.

Le 6 juin 1899, M. A. Gautier exprimait cette opinion fondamentale : « L'arsenic à doses thérapeutiques excite les fonctions cellulaires et la nutrition ; à doses toxiques il détruit les cellules et diminue la nutrition ». Or n'oublions pas la définition histologique du sang : qui est un tissu liquide constitué par un milieu interstitiel ou plasma et formé de cellules qui sont les globules.

Les organes hématopoiétiques eux-mêmes subiraient l'action bienfaisante des préparations organiques dont nous

nous proposons l'étude. Enfin, surtout ces derniers temps, il a été remarquable de voir l'activité étrangère, au sujet du traitement arsenical des anémies, sujet extrêmement discuté que des observations venues des quatre coins du monde n'ont pas du tout éclairé, vues les conclusions souvent contradictoires ou divergentes qui en découlaient.

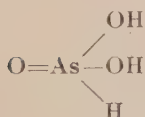
Nous verrons plus loin comment toutefois il règne encore un certain désaccord dans l'application de cette thérapeutique suivant les différents cas.

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'ACÉTYLARSAN

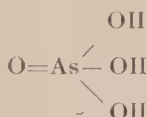
Peu de groupes médicamenteux ont, depuis vingt ans, subi une évolution aussi rapide que les dérivés arsenicaux.

La thérapeutique n'utilisait guère jusqu'à la fin du XIX^e siècle que les composés oxygénés, en particulier les arsénites et les arséniates correspondant aux acides :

ACIDE ARSENIEUX

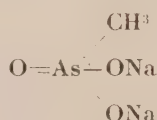


ACIDE ARSENIQUE

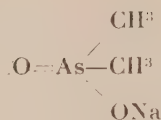


C'est surtout A. Gautier qui mit en relief l'importance des substitutions de groupements chimiques dans la formule des corps arsénico-organiques et, l'expérience devait montrer plus tard, la considérable diminution de la toxicité des corps ainsi obtenus.

Les plus simples de ces produits furent l'arrhenal et le cacodylate de soude.



ARRHENAL

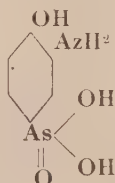


CACODYLATE DE SOUDE

D'autre part, dans la série aromatique, Béchamp découvrait en 1863 le sel monosodique de l'acide arsanilique dont la constitution fut bien établie de nos jours par Ehrlich et Berthelm ; de ce produit l'on fit dériver un grand nombre de corps de moins en moins toxiques. En acétylant l'atoxyl on obtient l'arsacétine, puis son amide benzènesulfonique nous donnait l'hectine.

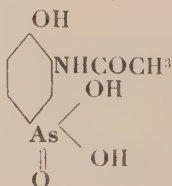
Le médicament que nous nous proposons d'étudier a pour base l'acide phénylarsinique.

Le premier produit préparé fut l'acide oxyamino-phénylarsinique



produit peu stable dont on employait le sel de sodium.

En acétylant le corps précédent on obtient l'acide oxyacétylaminophénylarsinique



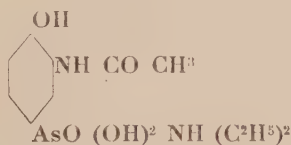
L'emploi de ce corps était très délicat et d'autre part il n'était pas soluble dans l'eau.

Le sel sodique de ce corps cristallisant avec 3 ou 5 molécules d'eau peut fournir des solutions aqueuses à 12% ou 13% de sel anhydre, mais elles sont sursaturées et ont tendance à se précipiter ; au bout de quelque temps les ampoules deviennent inutilisables et le chauffage est incapable de redissoudre ce produit.

On dut aussi rejeter le sel potassique plus soluble mais d'une toxicité beaucoup plus grande, comme le montrèrent des expérimentations sur les animaux.

Les bases minérales n'arrivant pas à donner des sels intéressants, les recherches furent dirigées du côté organique et parmi les bases organiques la diéthylamine donna des résultats excellents.

En effet le paraoxymétaacétylaminophénylarsinate de diéthylamine.



ou Acétylarsan donna des solutions aqueuses à 23,6 % environ; très stables, incolores et facilement stérilisables. Il est à noter au point de vue des propriétés physiques de ce produit qu'il s'agit là d'une solution cristalloïde parfaitement dialysable et non pas de solutions colloïdes comme celles qu'on obtient pour l'application des arsénobenzols, cela peut expliquer la diffusibilité extrême et l'élimination rapide de l'Acétylarsan.

Les solutions que nous avons employées sont contenues dans des ampoules de trois centimètres cubes.

Le taux de l'acétylarsan dans la solution est de 23,6 %, de telle sorte qu'un centimètre cube de la solution contient 23 egr. 6 de corps actif correspondant à cinq centigrammes d'Arsenic.

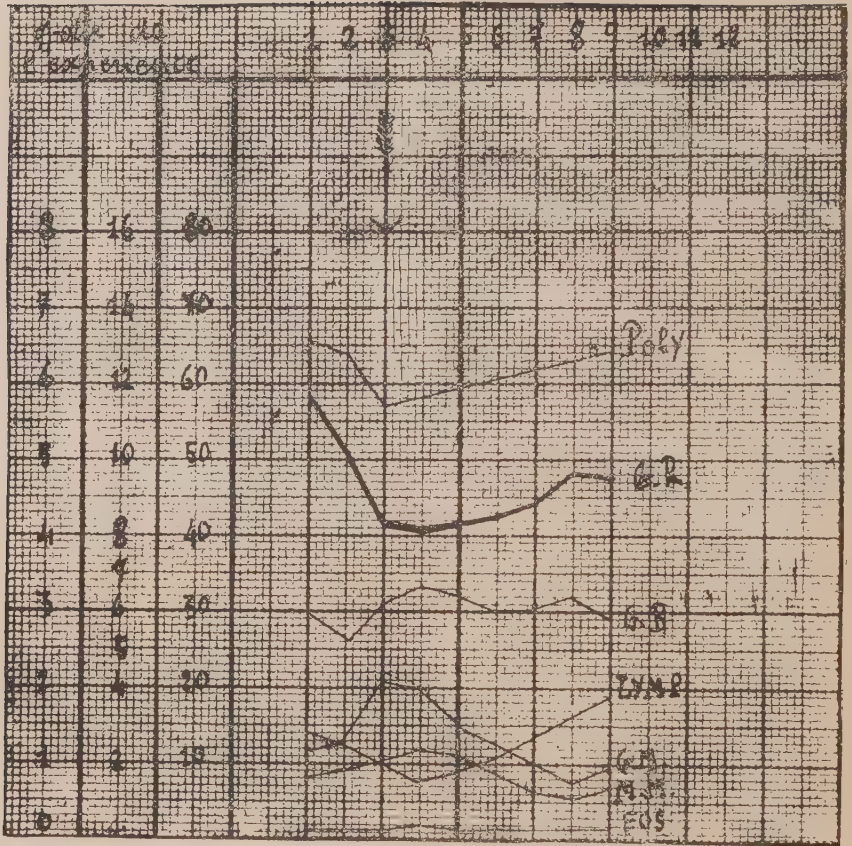
ÉTUDE PHARMACO-DYNAMIQUE DE L'ACÉTYLARSAN

I. — ACTION SUR LE SANG

L'action de l'acétylarsan sur l'hématopoïèse a été étudiée au laboratoire de la Société chimique des Usines du Rhône par M. le Professeur agrégé Sarvonat avec notre collaboration et celle de Madame Faurax. Il était nécessaire d'obtenir : d'une part, des animaux anémiques ; d'autre part, le traitement de ces animaux par des composés arsenicaux organiques.

Nous avons adopté, pour réaliser pratiquement ces anémies expérimentales, la méthode de la saignée massive et unique ; méthode qui ne devait nous donner que des résultats temporaires, suivis d'une auto-régénération sanguine physiologique, bien à différencier de l'amélioration sanguine déterminée par les différentes thérapeutiques appliquées.

C'est pourquoi parallèlement aux animaux anémiés auxquels nous pratiquons les injections arsenicales, nous avons tenu en observation des animaux témoins sensiblement de même poids et anémiés dans les mêmes proportions, auxquels aucun traitement n'était appliqué, à



GLOBULES ROUGES EN MILLIONS.

GLOBULES BLANCS EN MILLIERS.

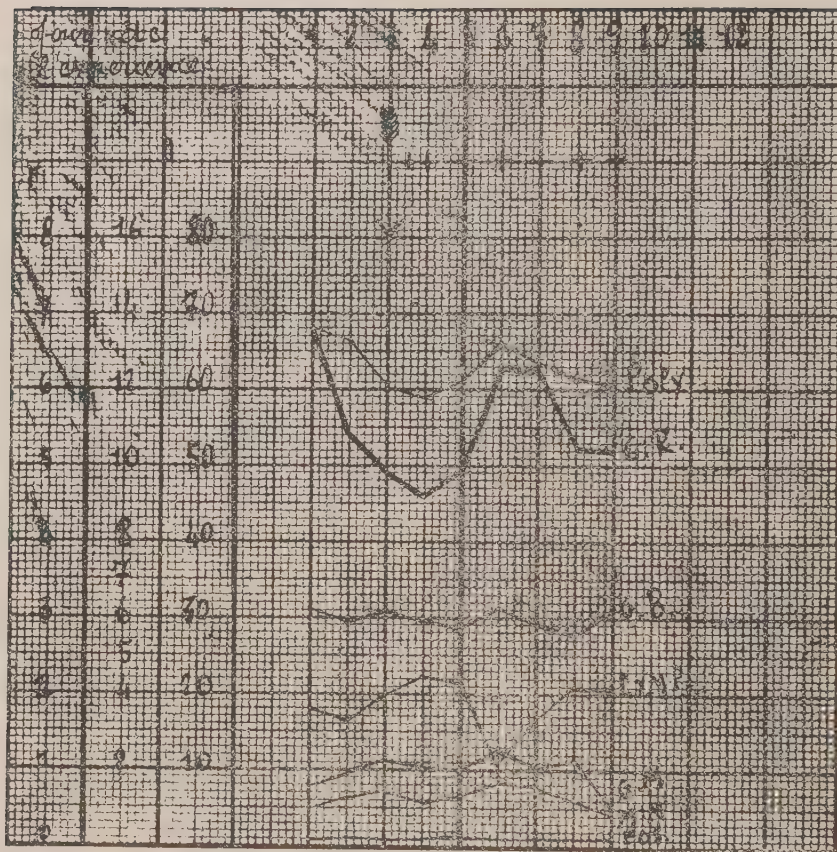
% DES GLOBULES BLANCS.....

Le 3, saignée de 26 cm³

LAPIN 1. — 2 kg. 660. Témoin.

Jour de l'Expérience									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Globules rouges en milliers	5735	5115	4216	4185	4154	4309	4340	4805	4774
Globules blancs.	5890	5270	6200	6820	6510	6200	6510	6890	5580
POURCENTAGE	Polynucléaires.	66	65	55	57	59	62	63	63
	Grands Mono..	11	12	10	9	15	11	9	8
	Moyens Mono..	7	9	12	13	10	8	6	9
	Lymphocytes..	15	13	22	20	14	18	21	21
	Eosino	1	1	1	1	2	1	1	1
Saignée de 25 cm ³									

LAPIN 1. — Témoin.



GLOBULES ROUGES EN MILLIONS.

GLOBULES BLANCS EN MILLIERS.

% DES GLOBULES BLANCS.....

Le 3, saignée de 24 cm³

LAPIN 1 bis. — 2 kg. 190.

Injectons d'Allylarsinate marquées par des +

Jour de l'Expérience

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
POURCENTAGE	Globules rouges Milliers	6882	5487	4960	4619	4805	6324	6200	5239	5270
	Globules blancs..	6820	6200	6510	6200	5850	6540	5890	5558	6200
	Polynucléaires.	68	66	60	59	61	66	64	62	60
	Grands Mono..	8	10	11	11	10	13	10	11	11
	Moyens Mono.	5	7	7	6	7	9	8	6	5
	Lymphocytes..	17	16	20	23	21	10	16	20	20
	Eosino	2	1	2	1	1	2	2	1	1

Saignée
de 21 cm³

LAPIN 1 *bis* ayant subi les injections d'allylarsinate.

seule fin de différencier des améliorations sanguines obtenues par l'application d'un médicament, celles que réalisait l'auto-régénération physiologique.

Nous avons choisi comme animaux de laboratoire des lapins, saignés par ponction cardiaque, la quantité de sang retirée atteignant en général 10 centimètres cubes par kg., ce qui réalise une perte de sang suffisante pour amener des variations notables sur la concentration sanguine et sa composition cellulaire.

Les numérations globulaires furent faites presque journellement aux mêmes heures, avec les mêmes appareils, par le même observateur ; de même les formules leucocytaires.

Nous avons représenté sur des tableaux les résultats numériques de ces différentes analyses ; à chaque tableau correspond une représentation graphique des différents coefficients étudiés.

Nombre de globules rouges G. R. : la première colonne verticale de la figure en indique la numération en milliers.

Nombre de globules blancs G. B. : dont la graduation est sur la seconde colonne en milliers.

• La troisième colonne indique le pourcentage des différentes espèces de globules blancs : Polynucléaires, Moyens mononucléaires, Grands mononucléaires, Lymphocytes et Eosinophiles.

La flèche verticale indique la saignée anémiant et les injections thérapeutiques sont représentées par des croix.

Les lapins 1, 2 et 3 sont les témoins correspondants respectivement aux lapins 1 bis, 2 bis et 3 bis qui eux sont traités, le premier par l'allylarsinate et les deux derniers par l'acétylarsan.

Première Expérience

a) Lapin 1, témoin, poids 2 kgr 660.

Il subit le troisième jour une saignée de 26 cm³ représentée par la flèche verticale.

On remarque nettement à la suite de cette saignée la chute brutale de la courbe G. R. qui remonte ensuite légèrement.

Le nombre de globules blancs est peu touché, mais les polynucléaires et les lymphocytes ont tendance à augmenter.

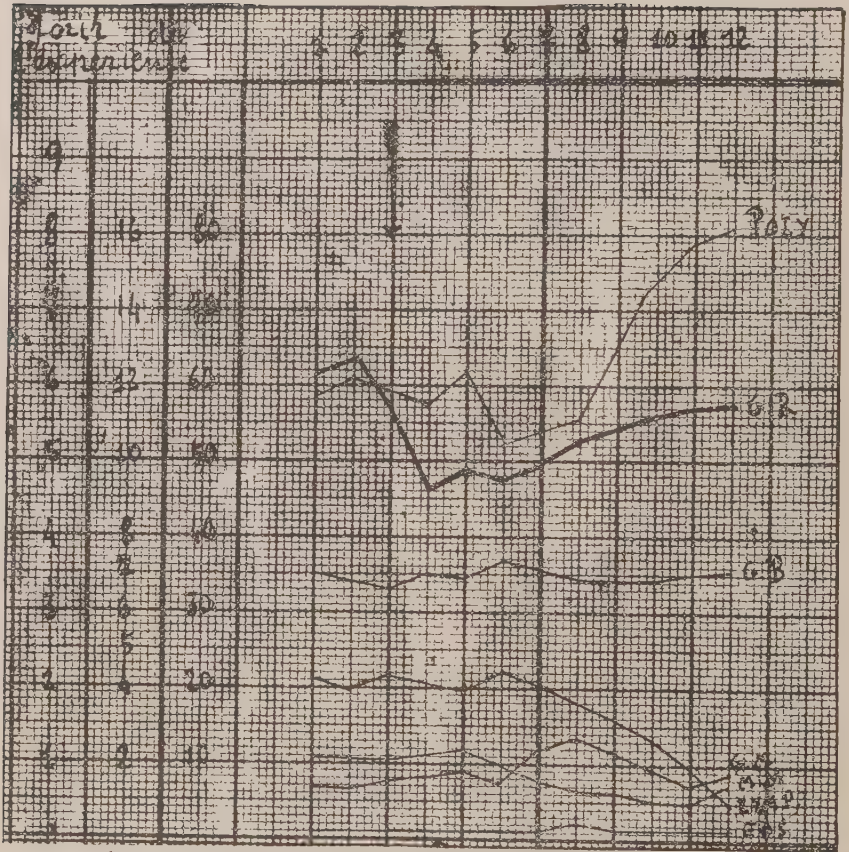
b) Lapin 1 bis. Poids 2 kgr 490.

Saignée de 21 cm³ le troisième jour.

Les ingestions intramusculaires d'allylarsinate monosodique auxquelles cet animal est soumis (3 cg. par kg.) sont marquées par des croix +.

Le jour même de la saignée, la thérapeutique est commencée : sept ingestions en sept jours.

A la suite de la saignée, la baisse de la courbe G. R. n'est pas continue comme chez l'animal témoin, elle remonte légèrement au second jour et au cinquième elle atteint presque le nombre normal initial ; mais cette amélioration sanguine n'est que passagère, car la courbe redescend brusquement après la cinquième ingestion ; d'autre part les polynucléaires et lymphocytes n'ont pas subi ici l'ascension notée chez l'animal 1. En résumé cette expérience nous fait conclure que l'arsenic organique sous forme d'allylarsinate donne chez le lapin une amélioration malheureusement pas-



GLOBULES ROUGES EN MILLIONS...

GLOBULES BLANCS EN MILLIERS.

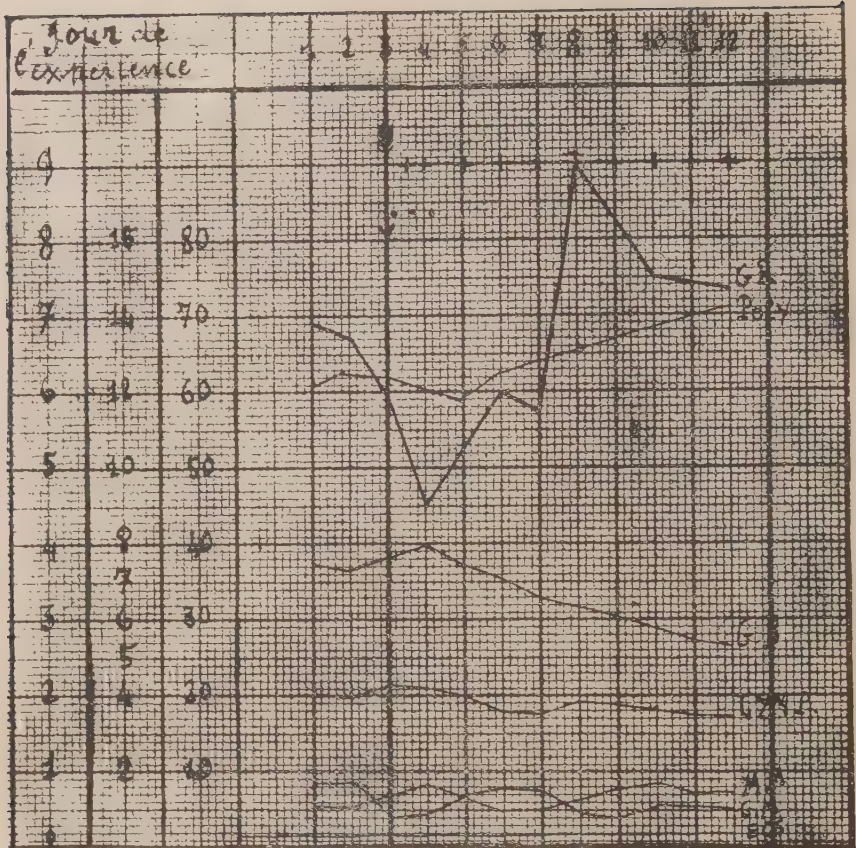
% DES GLOBULES BLANCS.....

Le 3, saignée de 20 cm³

LAPIN 2. 2 kg. 050. Témoin.

		Jour de l'Expérience									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
POURCENTAGE	Globules rouges Milliers	6355	6510	5797	4433	4929	4867	5084	5673	5983	5962
	Globules blancs..	7130	6820	6500	7440	7130	8060	7775	7440	7130	7750
	Polynucléaires.	58	62	58	55	61	50	54	56	80	85
	Grands Mono..	7	7	8	10	7	14	16	13	6	7
	Moyens Mono.	11	10	10	12	10	9	8	9	4	4
	Lymphocytes..	23	20	23	22	21	26	23	21	9	3
	Eosino	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
		Saignée de 20 cm ³									

LAPIN 2 témoin.



Le 3, saignée de 23 cm³

LAPIN 2 bis. — 2 kg. 275.

Injectons d'Acétylarsan 20 c.g. marquées par une croix +

		Jour de l'Expérience									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
POURCENTAGE	Globules rouges Milliers	6913	6820	5921	4588	5208	6169	5673	9052	7502	7285
	Globules blancs..	7440	7130	7440	7750	6820	5890	5580	5270	4960	5270
	Polynucléaires..	61	65	60	59	63	66	65	68	69	71
	Grands Mono..	10	8	7	11	10	8	6	4	7	6
	Moyens Mono..	7	6	9	6	6	9	8	9	6	7
	Lymphocytes..	20	19	22	22	20	16	20	18	17	15
	Eosino	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
		Saignée de 23 cm ³									

LAPIN 2 bis ayant reçu les injections d'Acétylarsan.

sagère d'une anémie abtenue par hémorragie. Cela va constituer néanmoins un objet de comparaison pour les autres expériences.

Deuxième Expérience

a) Le lapin témoin 2, pesant 2 kgr. 050 et subissant une saignée de 20 cm³ le troisième jour se comporte à peu près comme le lapin 1 de l'expérience précédente : Diminution brutale du nombre des globules rouges après la saignée, ensuite la courbe G. R. remonte lentement mais sans atteindre la hauteur du premier jour.

Le nombre des globules blancs change peu, mais la courbe des polynucléaires subit une notable ascension comme du reste chez le premier animal témoin.

b) Le lapin 2 bis, pesant 2 kgr. 775, est soumis à une saignée de 23 cm³ le troisième jour et à dix ingestions de 20 centigrammes d'acétylarsan ; ingestions répétées quotidiennement pendant dix jours ce qui réalise la dose totale de 2 grammes de médicament en dix jours. Cette quantité assez forte d'arsenic est supportée sans aucune réaction pathologique par l'animal.

L'étude des courbes nous indique une chute du nombre des hématies très marquée après la saignée, mais ce nombre subit en six jours une augmentation considérable, qui fait qu'au sixième jour la courbe a dépassé de beaucoup son niveau initial ; en effet, le gain en globules rouges est de quatre millions et demi environ.

Du reste la courbe ne fait que passer là par un

maximum et on note une baisse toute relative néanmoins, car à la fin de l'expérience le nombre de globules rouges du lapin traité est encore supérieur à celui du début de l'expérience c'est-à-dire avant la saignée.

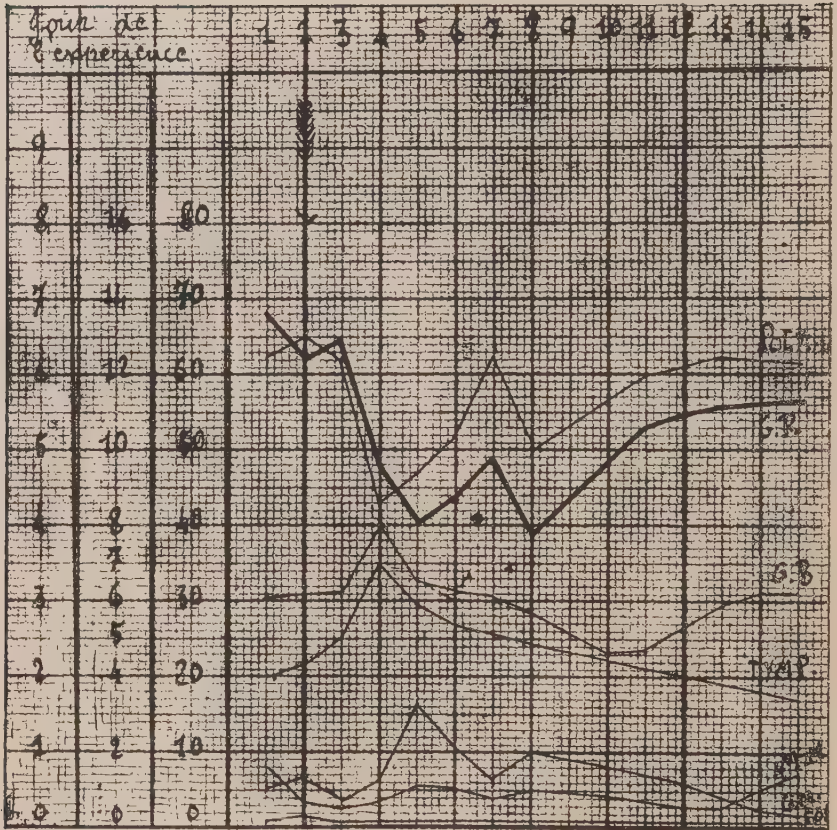
Au point de vue des globules blancs on note une légère diminution de 7.400 à 5.200, résultat opposé à celui que nous avait donné l'allylarsinate, cette baisse du nombre de globules blancs pendant l'administration d'un arsenical cadre bien avec les conceptions actuelles du traitement de la leucémie par le benzol ; corps aromatiques qui interviennent plus ou moins dans la constitution chimique de l'acétylarsan.

D'autre part la courbe des polynucléaires subit une ascension très marquée ; fait qui implique un processus de défense favorable chez un organisme épuisé par une hémorragie.

En résumé, l'action sur les globules rouges est ici manifestement excellente, puisqu'elle active la rénovation sanguine d'une façon beaucoup plus marquée que ne l'avait fait la nature chez l'animal témoin et l'allylarsinate chez le lapin 1 bis.

Troisième Expérience

a) Le lapin 3, animal pesant 2 kgr. 370, subit le 2 une saignée de 23 centimètres cubes. Sous l'influence de cette hémorragie le nombre des hématies passe en quatre jours de 6.052.000 à 4.433.000, soit une perte de plus de deux millions que l'hématopoïèse regagne lentement comme l'indique la faible ascension de la courbe qui à

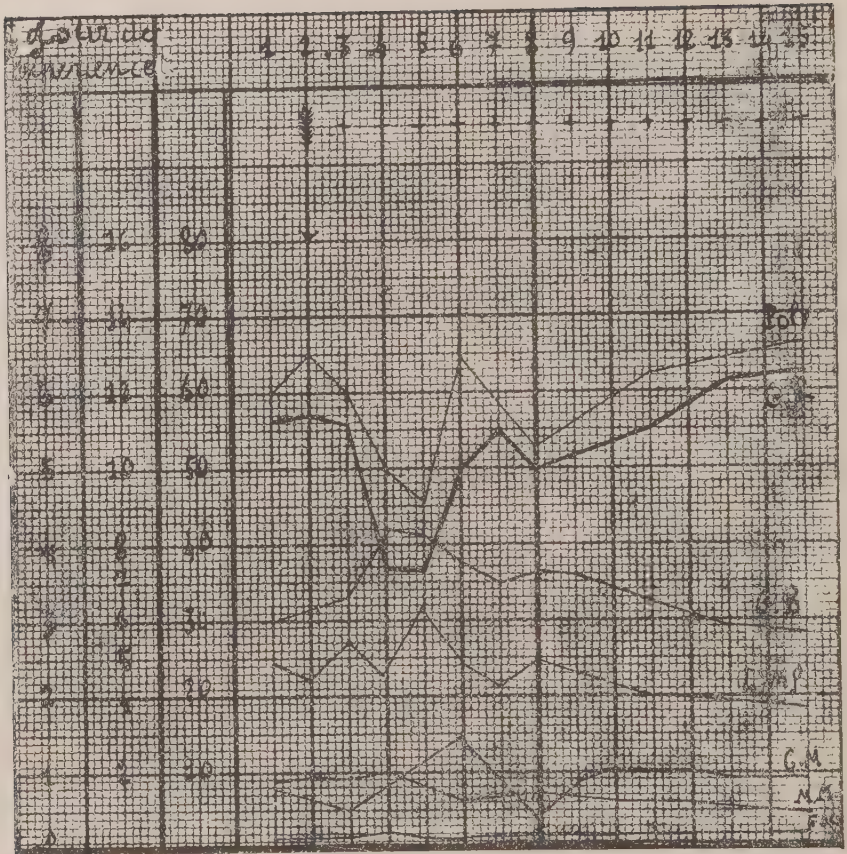


GLOBULES BLANCS EN MILLIERS.	
GLOBULES ROUGES EN MILLIONS.	
% DES GLOBULES BLANCS.....	
Saignée de 23 cm ³ le 2	
LAPIN 3. — 2 kg. 370. Animal témoin.	

Jour de l'Expérience

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Globules rouges	6820		6200		6573	4805	4604	4433	4929	3306	5363		5425		5642
Globules blancs	6200		6200		6200	8680	6820	6500	6510	5580	5270		5890		5580
Polynucléaires.	63		65		62	45	48	55	63	50	66		63		62
Grands Mono.	5		6		4	8	16	14	6	15	14		40		8
Moyens Mono.	10		5		3	6	5	8	4	10	7		6		10
Lymphocytes.	20		22		30	40	30	25	26	25	21		20		18
Eosino	2		2		1	1	1	1	1	1	4		1		2
POURCENTIAGE															
de 23 cm3															

LAPIN 3. Animal témoin.



GLOBULES ROUGES EN MILLIONS.

GLOBULES BLANCS EN MILLIERS.

% DES GLOBULES BLANCS.....

Le 2, saignée de 40 cm³

LAPIN 3 bis. — 2 kg. 130.

Injections d'Acétylarsan 1 c.g. 5 marquées par une croix +

la fin de l'expérience est encore bien en dessous de son niveau initial. La courbe des globules blancs a subi des oscillations irrégulières. Le nombre des polynucléaires qui a baissé au début remonte ensuite lentement alors que lymphocytes et grands mononucléaires réalisent une figure inverse.

b) Le lapin 3 bis pèse 2 kgr. 430 et subit le 2 une saignée de 10 cm³. Les injections de 1 centigramme 5 d'Acétylarsan sont pratiquées quotidiennement du troisième au quinzième jour.

Pendant les quatre premiers jours après la saignée la courbe des globules rouges en accuse une perte de deux millions.

Ensuite légère ascension de la courbe comme dans tous les autres schémas elle présente un sommet, mais après sa seconde descente elle remonte progressivement pour indiquer un nombre de globules 6.160.000 supérieur à celui du début de l'expérience 5.600.000. La chose la plus remarquable est la lente ascension de la courbe à côté de celle du lapin 2 bis.

Cela correspond à une administration moins massive du médicament.

En effet, la dose totale d'Acétylarsan employée est la même pour les animaux 2 bis et 3 bis, mais pour le premier c'est en dix jours que sont administrées ces ingestions, tandis que le second lapin les recevait en treize jours ; de là l'action beaucoup plus durable semble-t-il de la thérapeutique arsenicale, vérifiée depuis longtemps en médecine : doses faibles répétées pendant longtemps, point capital sur lequel nous insistons à propos de l'application thérapeutique dans les anémies humaines.

Les globules blancs ont subi une augmentation au moment de la baisse des globules rouges puis ont diminué ensuite progressivement.

Les polynucléaires ont suivi les mêmes variations que les globules rouges avec notable ascension à la fin, les autres espèces de globules blancs ont à peu près suivi les variations inverses des polynucléaires.

En résumé, chez ce dernier lapin, la valeur thérapeutique de l'arsenic n'est pas discutable dès que l'on compare l'aspect des deux courbes des lapins 3 témoin et 3 bis traité.

II. — ACTION SUR LA MOELLE OSSEUSE

La série des expériences précédentes ne nous donne pas d'enseignement précis à propos de l'action de l'arsenic sur la moëlle osseuse ; étude fondamentale qui nous montrera comment la source même des éléments nobles du sang se comporte sous l'influence de la médication arsenicale organique.

Nous allons résumer cette intéressante étude réalisée par M. le Professeur Sarvonat sur des rats âgés d'une trentaine de jours ; il convenait en effet, de choisir des animaux jeunes en pleine évolution médullaire, de façon à observer la genèse des éléments hémoglobino-gènes que ne nous aurait pas montré la moëlle jaune d'animaux plus âgés.

Les quatre jeunes rats, de la même portée furent soumis à un régime exactement déterminé : pain, lait et

légumes verts. Le premier : 1, ne subit aucun traitement, c'est le témoin. Les autres prennent en ingestion : le 2, du cacodylate de soude ; le 3, de l'allylarsinate monosodique, et le 4, de l'Acétylarsan.

Les doses du médicament employé sont de cinquante centigrammes par kilog d'animal, pour le cacodylate de soude et l'Acétylarsan ; par contre l'allylarsinate en raison de toxicité beaucoup plus grande fut employé à la dose de dix centigrammes par kilog.

A l'autopsie, les frottis médulaires de ces différents animaux ont été examinés par les soins de M. Crémieu, chef de laboratoire de M. le Professeur Roque. Ils ont été colorés, l'un au Giemsa dilué, lent pour la différenciation exacte des éléments blancs, l'autre à l'hématéine-éosine pour celle des éléments rouges.

RAT 1, TÉMOIN :

	POIDS	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS
	—	—	—
1 ^{er} jour	32 g.	3.844.000	1.150
56 ^e —		5.859.000	4.488
60 ^e —	124 g.		
70 ^e —	Autopsie : l'examen cytologique de la moëlle montre immédiatement d'abondants lobules adipeux, les cellules étant assez clairsemées ; on aperçoit des myélocytes et de très rares polynucléaires adultes, les globules rouges sont rares et les hématies nucléées encore plus.		

RAT 2, TRAITÉ AU CACODYLATE DE SOUDE :

	POIDS	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS
1 ^{er} jour	31 g.	3.682.000	2.325
56 ^e —		5.890.000	4.696
60 ^e —	97 g.		

70^e — Autopsie : l'examen cytologique de la moëlle osseuse montre une condensation assez grande des éléments figurés bien que la graisse soit encore parfaitement visible ; les cellules blanches : grands lymphocytes et myélocytes ont leur structure normale ; quant aux hématies nucléées elles sont en moyenne abondance.

RAT 3, TRAITÉ A L'ALLYLARSINATE :

	POIDS	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS
1 ^{er} jour	33 g.	4.960.000	2.948
56 ^e —		5.952.000	5.271
60 ^e —	126 g.		

70^e — Autopsie : l'animal a conservé une moëlle relativement grasse, globules rouges nucléés ou non sont en moyenne quantité et on aperçoit des polynucléaires adultes.

RAT 4, TRAITÉ A L'ACÉTYLARSAN :

	POIDS	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS
1 ^{er} jour : . . .	33 g.	5.580.000	4.032
56° —		5.890.000	4.816
60° —	118 g.		

70° — Autopsie : l'examen cytologique montre du côté de la série blanche, des grands lymphocytes, des myélocytes neutrophiles et de nombreux polynucléaires adultes, bref toute la lignée blanche est représentée depuis son ancêtre le grand lymphocyte. D'autre part les hématies nucléées à noyau fortement coloré sont très abondantes alors qu'il y a peu de globules rouges adultes.

En résumé la médication arsenicale organique par l'Acétylarsan a une action incontestable sur la moëlle osseuse d'animaux jeunes. Il n'est donc pas invraisemblable, qu'elle donne un coup de fouet aux organes hématopoiétiques d'un anémique, dont le sang va retrouver sa composition primitive sous l'influence de l'hyperfonctionnement de l'hématopoïèse.

III. — TOXICITE

M. Sarvonat et Mme Faurax ont étudié la toxicité de l'Acétylarsan par diverses voies. Les premières recherches, publiées dans la thèse de Bouche, avaient déjà montré combien ce corps est peu dangereux quand on le compare aux arsenicaux employés en syphilithérapie. Il était intéressant de le rapprocher des autres médicaments de

l'anémie, à savoir le cacodylate de soude et l'allylarsinate de soude.

Des souris reçoivent par injection sous-cutanée, deux fois par semaine, des doses croissantes de ces corps ; voici les résultats.

ACÉTYLARSAN :

DOSE EN CG. PAR KG.				
AU DÉBUT	AU 25 ^e J.	AU 50 ^e J.	AU 75 ^e J.	
2				mort au 13 ^e jour.
4	8	12	16	mort au 77 ^e jour.
6	12	18	24	mort au 122 ^e jour.
8	16			mort au 44 ^e jour.
10	20	30		mort au 52 ^e jour.
15	30			mort au 34 ^e jour.

CACODYLATE DE SOUDE :

DOSE EN CG. PAR KG.				
AU DÉBUT	AU 25 ^e J.	AU 50 ^e J.	AU 75 ^e J.	
2	4	8		mort au 68 ^e jour.
4	8	12		mort au 9 ^e jour.
6	12	18	24	mort au 90 ^e jour.
8	16	24	32	mort au 103 ^e jour.
10	20	30		mort au 60 ^e jour.
15	30	45	60	mort au 100 ^e jour.

ALLYLARSINATE DE SOUDE :

DOSE EN CG. PAR KG.	
AU DÉBUT	AU 75 ^e JOUR
2	mort au 25 ^e jour.
4	8 mort au 96 ^e jour.
6	12 mort au 96 ^e jour.
8	mort au 9 ^e jour diarrhée.
10	20 mort au 136 ^e jour.
12	mort au 4 ^e jour diarrhée.

De l'examen de ces chiffres il découle évidemment que l'acétylarsan est aussi bien toléré que le cacodylate, dont la réputation d'innocuité n'est plus à faire. Par contre, il se place bien avant l'allylarsinate de soude. Ce sont du reste les conclusions qui résultent d'une autre série d'expériences sur les lapins. Ces animaux sont ceux là même qui ont servi à étudier l'action des arsenicaux sur l'hématopoièse.

Les animaux qui ont ingérer 7 cg. 5 par kg. d'acétylarsan ou de cacodylate pendant 7 ou 10 jours étaient, à la fin du traitement, en parfait état de santé et s'y sont maintenu par la suite. Par contre, deux lapins qui recevaient la même dose d'allylarsinate moururent au 2^e et au 3^e jour. Il fallut réduire la dose journalière à 3 cg. pour pouvoir prolonger l'expérience une semaine, et encore l'animal mourut-il au 9^e jour.

De toutes ces expériences, on peut donc conclure à la tolérance parfaite de l'acétylarsan.

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR LES ANÉMIES et leur traitement par l'arsenic

Ce qu'il importe de connaître parmi les nombreux signes importants des anémies, ce sont ceux qui se rattachent à l'étude des variations de l'hémoglobine au point de vue de sa quantité ; et ceux qui dépendent de ses qualités physiologiques ; nous observerons spécialement celles de ces propriétés physiologiques susceptibles d'être améliorées par la médication arsenicale organique.

L'hémoglobine est, tant au point de vue fonctionnel que pondéral, l'élément prépondérant du globule rouge : substance pigmentaire de nature protéique dont on a fait le type des chromoprotéides. Son aptitude à fixer directement l'oxygène de l'air et à le céder ensuite facilement sous diverses influences explique son rôle physiologique si important.

Au cours des deux phénomènes successifs d'oxydation et de réduction, l'hémoglobine se présente sous deux formes chimiques distinctes, une forme oxydée qui a reçu le nom d'oxyhémoglobine, et une forme réduite appelée

simplement hémoglobine réduite. Au point de vue chimique l'analyse montre dans les globules rouges non nucléées la présence de six éléments : Carbone, Hydrogène, Oxygène, Azote, Soufre et Fer.

Ce sont les associations de ces six éléments qui vont fournir les propriétés chimico-physiologiques fondamentales de cette albumine.

La transformation de l'oxyhémoglobine en hémoglobine peut résulter soit de phénomènes physiques de dissociation, soit de phénomènes réducteurs.

Il est probable qu'*in vivo* la désoxydation de l'oxyhémoglobine n'est exclusivement qu'un phénomène de dissociation ; dans ce cas les agents réducteurs cellulaires favorisés ou non par la présence d'agents catalytiques n'interviendraient que pour consommer l'oxygène dissocié ; mais si nous supposons justement que cette désoxydation est plus qu'une réaction physique, mais bien biologique, qu'il y a autre chose que dissociation mais réduction ; on peut logiquement admettre a priori, l'effet salutaire sur ce phénomène d'absorption de l'oxygène par les tissus, d'une imprégnation artificielle de ceux-ci par un composé excito nutritif comme peut l'être un produit arsenical-organique.

D'une façon générale dans tous les états anémiques la teneur en hémoglobine est toujours diminuée, soit qu'il s'agisse d'un appauvrissement réel, soit qu'il y ait altération réelle du pigment et, dans ce dernier cas, il y a lieu de se préoccuper de savoir si ce phénomène est corrélatif de l'abaissement du nombre des globules : oligocytémies ; ou s'il se produit indépendamment des globules dont le nombre reste normal ou faiblement diminué, quelquefois même augmenté.

C'est surtout dans la chlorose que cet abaissement de la valeur globulaire est typique, le nombre des globules est notablement diminué, mais l'appauvrissement en hémoglobine est de beaucoup plus important.

Ce sont les travaux de Neuman et Dominici, qui mirent en relief le rôle des organes hématopoiétiques auxquels sont dévolus la production et la destruction globulaire, il est donc bien facile de saisir la valeur de la thérapeutique arsenicale lorsqu'on la dirigera vers ces organes producteurs de globules rouges, dans les différents cas d'anémie.

Pour étudier l'action exacte d'une médication semblable il faut, avant et après le traitement de chaque malade, avoir des points de repères cliniques absolument précis, que la thérapeutique ait été suivie d'une guérison complète, ou seulement d'une amélioration passagère.

Les moyens qui sont à notre disposition pour nous rendre compte de l'évolution des anémies sont de deux sortes : d'abord ceux qui se rattachent aux examens de laboratoire, dont la précision peut être portée à un haut degré, mais dont le nombre est forcément limité par la minutie qu'ils exigent ; ensuite les examens cliniques sur le malade, dont la moins grande précision est compensée par la rapidité d'investigation, et ses rapports plus étroits avec le syndrome anémique proprement dit.

Les réactions du sang seront variables suivant la façon dont se comporteront les organes hématopoiétiques.

C'est tout d'abord, la réaction plastique traduisant l'existence d'une moëlle osseuse active, qui s'efforce de réparer la déperdition des éléments figurés, ensuite la réaction aplastique traduisant l'inactivité médullaire,

mais entre ces modalités se placent une série de formes intermédiaires : réactions hypoplastiques simples, métaplastiques, larvaires et embryonnées.

Pour mesurer le degré de la réaction plastique, la numération des éléments du sang donne des facteurs beaucoup moins intéressants que les modifications cytologiques reconnues sur les lames de sang.

Rien n'est plus variable, en effet, que les renseignements fournis par les recherches de la valeur globulaire : ses variations étant sous la dépendance d'un grand nombre de facteurs étiologiques et évolutifs. D'ailleurs que cette valeur soit supérieure, égale ou inférieure à la moyenne normale, on ne peut en déduire des indications précises en ce qui concerne la valeur fonctionnelle des organes hématopoiétiques et de la moëlle osseuse.

Les modifications cytologiques présentent un intérêt plus grand : aniscytose frappante à l'examen du sang frais nous montrant des hématies de tailles très inégales ; poikilocytose de Quincque où les globules sont déformés sous l'action d'une régénération active du sang ; granulations basophiles ; hématies nucléées ou granuleuses : tels sont les éléments grossièrement résumés de cette réaction relativement fréquente ; la réaction aplastique pure étant au contraire très rare. Ce sont les formes de passage entre ces deux extrêmes qu'il nous sera permis d'observer, avec diminution plus ou moins intense des globules rouges ; des variations de quantité d'hémoglobine variables suivant les cas ; l'absence d'hématies polychromatiphiles.

D'autre part, la formule leucocytaire indiquera un défaut de myélocytes mettant en évidence l'épuisement de la fonction leucopoiétique de la moëlle osseuse.

D'ailleurs l'action sur les globules blancs des arsenicaux n'a jamais été bien marquée comme l'ont observé Sicard et Bloch : il s'agissait de malades subissant un traitement par les arsénobenzènes, leurs tableaux montrent une hyperglobulie manifeste après quelques jours d'application du médicament, les augmentations du nombre des hématies se mesurent par des nombres allant de six cent mille à un million, ils signalent simplement l'inconstance de l'augmentation du nombre des globules blancs, l'équilibre leucocytaire étant un peu troublé au profit des éléments mononucléés.

Nous avons, autant que possible, durant nos expérimentations ramené à leur plus simple expression, les procédés de laboratoire utilisés pour étudier l'évolution des syndrômes anémiques ; évitant par conséquent les méthodes trop délicates ou trop longues et par conséquent sujettes à erreur.

La numération des hématies fut effectuée, pour la première fois par Malassez, en 1874, au moyen d'un appareil qui porte aujourd'hui son nom, mais que nous avons autant que possible évité d'utiliser, préférant l'hématimètre de Hayem d'un emploi peut-être plus long, mais aussi d'une précision beaucoup plus grande, car dans ces manœuvres délicates, une lamelle non rigoureusement plane, une pipette mal desséchée sont des faits qui enlèvent toute valeur sérieuse aux résultats obtenus. Au point de vue du dosage clinique de l'hémoglobine c'est à l'appareil de Gowers que nous nous sommes adressés, il s'agit là d'un dosage colorimétrique ne donnant que des résultats approximatifs, la seule méthode précise étant réalisée par le dosage du fer. (Opération pratiquée sur

les animaux de laboratoires sur lesquels ont été faites nos expérimentations.)

Au point de vue des globules blancs, nous avons réalisé de même la recherche de leur nombre et des proportions de leurs différents types ; et à ce propos nous avons insisté pour quelques malades sur la recherche d'une formule qu'Arneth décrivit le premier, à propos de l'infection tuberculeuse en général, mais qu'il est loin d'être impossible de trouver ailleurs.

Les leucocytes neutrophiles sont divisés en plusieurs types d'après la forme de leurs noyaux.

- Type I = noyau unique ou à un seul lobe.
 » II = 2 noyaux ou un noyau à 2 lobes.
 » III = 3 noyaux ou un noyau à 3 lobes.
 » IV = noyau à 4 lobes.
 » V = noyau à 5 lobes.

Normalement l'homme sain a la formule suivante :

5 %	de leucocytes neutrophiles	du type	I
35 %	»	»	» II
41 %	»	»	» III
17 %	»	»	» IV
2 %	»	»	» V

Et dans le cas d'infection bacillaire ce n'est plus le type III mais le type II qui prédomine.

Si nous représentons ces nombres par une courbe portant en abscisses le nombre de noyaux en ordonnées le nombre de globules :

La figure d'Arneth d'un homme sain aura son sommet au point correspondant à III ; chez le sujet malade, au contraire, le sommet de la courbe sera au point II, la courbe est donc déviée à gauche, d'où pronostic plutôt mauvais, il sera commode de voir si sous l'influence d'un traitement le pronostic devient meilleur en même temps que la figure d'Arneth revient à droite, c'est ce que nous avons réalisé avec succès pour quelques malades. Leurs courbes sont représentées plus loin à propos des observations IV et VIII.

La valeur pronostique au point de vue sanguin, tout au moins de cette formule hématologique, peut se baser sur ce fait que chez les habitants des montagnes rocheuses vivant perpétuellement à de hautes altitudes et où l'on trouve facilement 7 à 8 millions de globules rouges par millimètre cube de sang, la figure d'Arneth est déviée aussi fortement vers la droite. Il est probable que le soleil joue aussi un rôle excellent non seulement sur les globules rouges comme l'a montré M. Cordier, mais aussi sur cette figure traduisant l'activité hématopoiétique et sanguine.

Nous avons tenu dans nos traitements à superposer à une thérapeutique causale et rationnelle l'action directe de l'arsenic sur le système hématopoiétique.

Il est bien évident que pour les anémies de convalescence des maladies aiguës, il faut préférer à un traitement médicamenteux de bonnes conditions d'hygiène, l'hydrothérapie, les cures hydro-thermales. L'anémie post-hémorragique subaiguë ou chronique survenant à la suite de pertes de sang se reproduisant à de courts intervalles, mérite certainement un traitement ferrugineux, mais

l'arsenic a un rôle indéniable dans la régénération du fer total du sang ; car des expérimentations relatées plus haut, il n'est pas téméraire de conclure à l'efficacité de la médication arsenicale organique. Les anémies ayant pour cause la pullulation dans l'organisme de certains parasites se trouvent facilement améliorées ; en même temps que la maladie causale par cette même thérapeutique, le rôle antiparasitaire se superposant à l'action bienfaisante sur la nutrition d'hématopoïèse.

Dè la même façon doivent être traitées les anémies syphilitiques pour lesquelles on prescrit encore, suivant la méthode de Fournier, l'iodure de fer dont on comprend le double rôle, anémies qui ont tendance à passer inaperçues sous un syndrome d'anémie pernicieuse. Pour l'anémie symptomatique de l'infection bacillaire, il faudra faire une séparation entre deux cas possibles : suivant qu'il s'agit d'un syndrome anémique causé directement par l'évolution tuberculeuse, soit d'un syndrome chlorotique évoluant parallèlement à la tuberculose pulmonaire. Dans le premier cas le fer donne des merveilleuses guérisons ; dans le second cas le fer ne semble pas avoir plus de valeur que l'arsenic et il est préférable d'employer ce métalloïde qui agit utilement sur la nutrition ralentie, ce que ne saurait réaliser le fer. Les anémies infantiles enfin sont justiciables avant tout de l'application de conditions hygiéniques parfaites, auxquelles on adjoindra des médicaments faciles à prendre : éviter par conséquent les sels ferreux pouvant produire chez les jeunes enfants des troubles gastriques, en préférant des doses faibles et prolongées de liqueur de Pearson par exemple.

Les anémies toxi-infectieuses où le traitement de la

cause sera aussi celui de l'effet sont celles qu'on observe dans le rhumatisme articulaire aigu, la variole grave, la fièvre typhoïde et les septicémies d'origine otique.

Le paludisme mérite aussi un double traitement arsenical et quinique antiparasitaire et hématopoïétique.

Il serait imprudent cependant de vouloir agir par de semblables procédés sur ces anémies si intenses observées dans le saturnisme ou la cachexie mercurielle, et celles des infections d'origine professionnelles : arsenicisme ou phosphorisme ; mêmes contre-indications pour l'ochrodermie si commune dans les néphrites, mais qui n'est pas toujours en rapport avec un état anémique, bien que beaucoup de ces malades aient une dilution sanguine assez étendue ; pour les anémies se développant parallèlement à des lésions du foie ou des voies biliaires, bien qu'il y ait quelquefois augmentation de la résistance globulaire, du reste dans ces cas bien spéciaux la franche anémie est rare, il n'en est pas de même dans les ictères hémolytiques caractérisés par la fragilité globulaire, des phénomènes d'intoxication biliaire, l'abondance d'hématies granuleuses ; il est intéressant d'étudier à ce propos l'action de l'arsenic sur la résistance globulaire, même en dehors des ictères hémolytiques et des hémoglobinuries paroxystiques, les anémies pernicieuses cryptogénétiques et les anémies dues à des hémorragies répétées peuvent présenter une diminution notable de la résistance globulaire.

Nombreux sont les médicaments qui, placés dans la circulation surtout par une administration élevée et fréquente, produisent des variations de la résistance des globules rouges ; la question de savoir comment se com-

portent les globules après injection de produits arsenicaux dans le sang a été reprise en ces dernières années et les résultats contradictoires entraînent de nombreuses discussions.

Un premier groupe d'auteurs : Lévy-Bing, Duroeux et Doguy constatent que la résistance globulaire est diminuée, un autre groupe avec Weil et Guénot trouve une notable augmentation qui se maintient pendant une quinzaine de jours. Bettmann étudiant la résistance globulaire dans l'intoxication arsenicale chronique conclut à une diminution de la résistance, Bloch conclut de même à propos d'une intoxication aiguë par l'arséniate de soude.

Mais, d'autre part, Katzenelbogen étudiant ces relations à propos de l'allylarsinate monosodique montre que l'action arsenicale est presque nulle. Peut-être toutes ces divergences proviennent de la différence des variétés d'arsenic employées.

Du reste lorsqu'on place en présence d'un agent hémolysant des globules rouges préalablement traités par de l'arsénite ou de l'arséniate de soude, l'hémolyse est notablement diminuée dans son intensité et retardée dans son évolution. Cette action du métalloïde s'exerce à l'égard des agents hémolisants variés : eau distillée, cyclamine, glycocholate de soude. Elle persiste même si on lave les globules après l'imprégnation arsenicale avant de faire agir la substance hémolysante.

Mais le chapitre de la pathologie sanguine qui nous intéresse spécialement est le syndrome caractérisé par la simple deshémozoglobination du sang et surtout son traitement soit causal, soit symptomatique, c'est-à-dire luttant simplement contre l'abaissement du taux de l'hémo-

globine sans chercher à supprimer directement la cause initiale, et c'est là à proprement parler l'avantage du médicament que nous étudions en considérant qu'une amélioration sanguine agit sur la cause pathogène de l'anémie.

Les résultats des expériences à citer pour appuyer ces méthodes sont d'une divergence aussi grande que le nombre de composés arsenicaux que la pharmacopée moderne met à notre disposition.

Les auteurs qui nient toute valeur hématopoiétique à l'arsenic s'appuient sur ce fait expérimental qu'à la suite d'hémorragies ou de destructions globulaires, le sang se régénère de lui-même sans aucun traitement ; c'est évidemment une objection de valeur, mais si on applique un traitement arsenical à une période avancée d'une convalescence après avoir attendu en vain toute régénération sanguine spontanée, ou si on fait adopter une médication arsenicale par un malade en pleine période d'une maladie cachectisante, on remarque le relèvement de l'état général et de l'hyperglobulie ; il est donc permis semble-t-il d'établir une relation de cause à effet entre l'administration de l'arsenic et l'augmentation de la valeur sanguine et par conséquent de conclure au rôle hématopoiétique des arsenicaux.

D'autre part il est facile de rejeter les objections des auteurs qui prétendent que les variations du nombre des globules rouges sont dûs à des phénomènes vaso-moteurs, en pratiquant les numérations globulaires plusieurs heures ou même plusieurs jours après l'administration du médicament ; il faut tenir compte aussi que c'est avec la liqueur de Fowler que les auteurs tels que Bradfort, Cutler, Sterlin et Biernaki obtinrent des observations expé-

rimentales pour prouver les idées qu'ils avaient à propos de l'action déglobulisante des solutions arsenicales, car lorsque les préparations organiques furent mises en jeu, la majorité des expérimentateurs conclut à une action hématopoiétique non douteuse.

Pour les arséno-benzènes l'accord est beaucoup plus délicat, Sicard et Bloch, L. Thévenot et Brissaud leur reconnaissent une action très efficace sur les hématies ; d'autres comme Lévy-Bing, Langevin, Brulé et Marie reprochent à cette sorte de traitement d'amener de l'hypoglobulie ; enfin les travaux du Professeur Roch à propos de l'allylarsinate donnaient des résultats positifs dans plusieurs cas d'anémies.

A la suite des expériences que firent à San-Francisco deux physiologistes américains G.-N. Whipple et F.-S. Robschert sur des chiens anémiés expérimentalement, les préparations ferrugineuses, sous forme de pilules de Blaud, injections sous-cutanées de nitrate ferrique, n'ont exercé aucune influence sur la courbe de régénération de l'hémoglobine, mais il n'en a pas été de même pour l'arsenic : liqueur de Fowler, injections hypodermiques de cacodylate de soude ; ces deux physiologistes en étaient parvenus à conclure que la coutume traditionnelle de prescrire des préparations ferrugineuses ou arsenicales dans les états anémiques manquait de bases scientifiques ; il ne faut pas oublier néanmoins la différence physiologique de l'anémie expérimentale chez l'animal, à celle de l'homme malade : nous verrons à ce sujet, plus loin les intéressantes appréciations du médecin de Moscou, Choustrow, à propos du traitement des variétés d'anémies. Les opinions les plus extrémistes se trouvent dans les

travaux de Bloch concluant que l'arsenic est un poison du sang (remarquons encore qu'il s'agissait d'arsenic métalloïde) exerçant sur ses éléments et les organes hématopoiétiques une action destructive, nécrosante même qui se traduit dans le sang circulant par une baisse quantitative des éléments et dans les organes hématopoiétiques par des lésions dégénératives, mais secondairement, un processus de rénovation intense fait remonter le taux globulaire plus haut que le nombre initial.

C'est à ce même point de vue que les auteurs allemands ont bien remarqué que depuis l'introduction de l'arsenic dans la thérapeutique des anémies pernicieuses l'évolution de celles-ci est devenue moins fatale et que l'on observe un nombre plus grand de rémissions.

Neisser insiste bien sur ce fait : à savoir que dans une rechute grave d'anémie pernicieuse on doit renoncer au mode d'emploi et à la posologie classique ; au lieu de commencer par des doses faibles que l'on élève progressivement pour les diminuer ensuite bien avant d'avoir atteint la dose maxima, on persiste à augmenter les doses, de façon même à dépasser la maxima usuelle jusqu'à ce que la courbe de l'hémoglobine commence à monter.

Les doses assez fortes d'anhydride arsénieux qu'il employait furent bien supportées, mais des troubles gastriques ne tardèrent pas à se déclarer, cette question n'a jamais à être considérée vue la voie d'introduction de notre médicament sur la peau ou dans le muscle.

Néanmoins malgré les conclusions pessimistes de l'ouvrage de Bloch on trouve à la fin ces mots : l'arsenic vient aussi se placer au milieu des médications secondairement exitatrices de l'hématopoïèse tout à côté de la radiothérapie.

- Les divergences d'opinion sur ce sujet sont frappantes lorsqu'on compare les travaux de Iakinnof montrant la rénovation sanguine des syphilitiques traités par les arsénobenzènes, et les observations de Langevin et Brulé à propos des anémies (transitoires il faut bien le dire) au cours du traitement par le novarsénobenzol.

A côté des critiques du docteur Choustrow, Neisser, de Stettin, n'a cessé de persévérer dans cette idée que l'arsenic donnait d'excellents résultats dans l'anémie pernicieuse, et il pense à juste raison que les prétendus accidents se produisant lors de la suppression de la médication ne sont qu'une fable, la courbe de l'hémoglobine continuant toujours à monter après la fin du traitement.

La splénectomie que l'on a conseillé sans beaucoup d'enthousiasme dans cette maladie n'a donné que des résultats déplorables ; en réséquant des portions de la moëlle osseuse des os longs, on est arrivé à exciter la fonction de la moëlle des autres os. Rosenow et Brockbaur sont d'accord pour les effets du germanale de soude et de l'arsenic appliqué longtemps ; par un mécanisme analogue les arsénobenzènes agissent sur les éléments du sang en circulation en forçant les éléments jeunes à mûrir plus rapidement.

D'après les idées les plus récentes d'Oppenheim, il est difficile de fixer au point de vue théorique le mode d'action du fer, le seul point établi c'est son action dans la chlorose, ce qu'on voudrait obtenir du fer, c'est d'être résorbable sans donner de dyspepsie étant donné l'astringence du perchlorure de fer qui se forme dans l'estomac en appliquant des doses moyennes de dix centigrammes et en évitant les variations brusques on peut l'administrer long-

temps sans incident ; d'ailleurs les petites doses d'arsenic activant favorablement les échanges cellulaires, n'ont pas expliqué leur action sur les maladies du sang : anémies ou leucémies. Morawitz est du même avis que l'auteur allemand précédent : Atteindre les grosses quantités d'arsenic par un dosage progressif, que permet facilement l'accoutumance à ce médicament que présente l'homme, ce fut la médication mixte arsénico-ferrugineuse qui lui donna les meilleurs résultats : 2 à 6 pilules par jour de :

Anhydride arsénieux, dix centigrammes ;
Extrait de noix vomique, cinquante centigrammes ;
Lactate de fer, deux grammes cinquante,
à diviser en cent pilules.

Franz Muller prétend que l'arsenic ne joue son rôle que sous forme trivalent après transformation dans l'organisme des composés pentavalents, et il n'agirait que par l'intermédiaire du corps thyroïde, peut-être les déchets de ses cellules fonctionnent comme excitant, action par conséquent catalytique ; et c'est l'impression que nous avons gardé de la médication arsenicale organique : phénomènes comparables à l'action d'un ferment, déclanchant une accélération des échanges des tissus et en particulier du sang, sans jouer un rôle absolument actif.

L'arsenic agit comme un médicament d'épargne et peut influencer heureusement le système nerveux trophique pour stimuler l'assimilation ; il empêche la dénutrition et la déminéralisation qui menace toujours l'anémique : sous son influence les différents symptômes s'amendent, le malade retrouve l'appétit, reprend souvent de l'embon-

point, bref, comme nous l'avons déjà dit, l'arsenic paraît constituer un remède paradoxalement efficace ; et c'est en l'employant à des doses moyennes mais jamais massives qu'on n'aura pas à craindre sa prétendue action déglobulisante.

Mais toutes les préparations arsenicales n'ont pas la même valeur thérapeutique, parmi celles qui ont rendu des services dans les anémies entrent les granules de Dioscoride jusqu'à la dose de sept à huit par jour, la liqueur de Fowler dix à vingt gouttes.

Mais de toutes ces anciennes préparations c'était l'arséniate de soude en solutions aqueuses (liqueur de Péarson) qui avait le plus crédit jusqu'à l'époque où les préparations organiques sont venues montrer leur supériorité, les bains avaient été aussi employés pour utiliser l'action bienfaisante de ces solutions arsenicales ; la plus connue des eaux susceptibles d'agir sur l'hématoporèse est celle de La Bourboule où la radio-activité se surajoute à l'arsenic.

Les préparations organiques furent surtout le cacodylate de soude et de fer, puis le méthylarsinate disodique dont l'administration sous-cutanée ou intra-musculaire eut des avantages incontestables.

Les cas de chloro-anémies tuberculeuses que nous avons soignées étaient mises dans les conditions bien étudiées par Hayem pour réaliser le traitement comportant : le repos soit au lit, soit sur une chaise-longue ; l'élément neurasthénique quelquefois adjacent aux autres éléments de dénutrition est bien influencé par cette méthode qui fait tomber l'excitabilité nerveuse, disparaître la fatigue, ranimer l'organisme ; mais il convient aussi de ne pas

faire cesser ce repos trop brusquement. Le régime alimentaire doit être surveillé, car la chloro-dyspepsie, c'est-à-dire la chlorose précédée et compliquée d'un état gastrique, représente une forme assez commune de la chlorose ; et c'est souvent l'usage intempestif d'une alimentation trop excitante, l'abus de fer ou d'autres médicaments à prendre par la bouche qui arrivent à créer ces dyspepsies, augmentant ainsi les causes de dénutrition. L'accord est loin d'être complet sur la façon dont le fer peut se fixer sur les hématies.

En effet, Hayem montra le double processus de régénération sanguine par ce médicament : première phase dite de multiplication des hématies, ayant pour effet de ramener les globules à leur nombre normal ; deuxième phase, dite de perfectionnement des hématies, où les globules déformés se régularisent et acquièrent une plus grande richesse en hémoglobine, le fer se fixerait donc sur le stroma albuminoïde des hématies pour y créer de l'hémoglobine.

Mais, d'autre part, Claude Bernard et Gubler admettent avec Bunge que le fer médicamenteux protège le fer alimentaire contre les causes qui le rendent inabsorbable.

Trousseau et Pidoux aussi considèrent le fer comme un excitant des fonctions végétatives et des forces d'assimilation et de réparation. Par conséquent les rapports chimiques du fer et de l'hémoglobine n'entreraient donc nullement en ligne de compte et le fer ne serait qu'un excitant des organes hématopoiétiques. Si l'on considère bien toutes les chances qu'ont les malades soumis au traitement ferrugineux de présenter des troubles soit dûs à la nature propre d'un sel ferreux qui est toujours irritant,

soit des poussées évolutives que peut donner son administration ; l'arsenic est de beaucoup préférable, car il est toujours mieux toléré et donne d'excellents résultats dans les chloro-anémies tuberculeuses au début (à différencier de l'anémie symptomatique de l'infection bacillaire), dans la chlorose des garçons, les chloroses de la ménopause et les chloroses graves à type d'anémie pernicieuse, l'anémie pernicieuse progressive étant rare à l'état de pureté, c'est-à-dire lorsqu'ont été éliminés tous les facteurs possibles : néoplasme, parasites tuberculeuse, etc.

Néanmoins la statistique de Padley qui porte sur 70 cas d'anémie pernicieuse progressive, nous montre que sur quarante-huit cas où l'arsenic ne fut pas employé, il y eut quarante-sept morts et une guérison, dans les vingt-deux autres cas l'arsenic fut prescrit et donna seize guérisons, deux améliorations, quatre décès.

Fürbringer et Botkine fournirent aussi des statistiques analogues.

Il n'en est pas moins vrai que l'arsenic est le médicament le plus efficace que nous possédions, Mieux que tout autre il répond à l'indication tirée soit de l'arrêt dans la production des globules rouges, soit des lésions des organes hématoporétiques. Il active la destruction des hématies du sang circulant; et il y favorise la pénétration de nouveaux éléments plus résistants. L'action destructive est prédominante lorsqu'on emploie des doses toxiques, et surtout de certains composés arsenico-organiques ayant plus ou moins de prise et d'action sur la molécule albuminoïde humaine, mais à doses médicamenteuses moyennes l'arsenic stimule la reproduction rapide des tissus et en particulier des globules rouges.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Chloro-anémie tuberculeuse

Le 20 juin 1925. — Mlle L..., 29 ans.

Etat prébacillaire depuis l'enfance, état pseudo-chlorotique à l'époque de la puberté, à 13 ans. Petits phénomènes d'impregnation toxi-infectieux se manifestant à 23 ans par une arthrite tuberculeuse du coude droit, n'ayant pas dangereusement évolué puisqu'actuellement la gêne fonctionnelle et l'atrophie musculaire sont peu marquées.

L'examen clinique d'une part, radioscopique de l'autre, ne montre comme signe pulmonaire aucun symptôme évolutif, néanmoins les rayons X décèlent une fibrose ancienne du sommet droit.

Cependant, l'état subfébrile, l'anorexie, l'asthénie profonde, l'amaigrissement accentué depuis quelques mois, constatés chez cette jeune femme au teint pâle, aux muqueuses décolorées, facilitent la présomption d'un état anémique ; en effet la présence d'un petit souffle anémique, oculaire à droite, sans souffle cardiaque ni jugulaires, sont expliquées par l'hypoglobulie manifestée à l'hématimétrie.

Le 20 juillet, le nombre des globules rouges est de 3.605.000. Nous nous trouvons donc en présence d'une jeune anémique, dont la cause est la résultante de deux actions différentes : l'élément toxique, bacillaire sans doute, mais jouant

un rôle un peu effacé, vu le peu d'importance des lésions, l'absence d'évolution, de crachats, de bacille ; l'élément chlorotique manifesté à l'occasion de l'installation des règles qui, depuis, furent irrégulières dans le temps, d'une variabilité excessives dans la quantité.

La formule leucocytaire, le foie, la rate, les urines et tous les autres appareils sont normaux.

Cette jeune chloro-anémique est soumise au traitement arsenical.

21 juin		1 cm ³ $\frac{1}{2}$ d'acétylarsan	
25 —		2 cm ³	—
27 —		3 cm ³	—
30 —		3	—
3 juillet		3	—
6 —		3	—
8 —		3	—
10 —		3	—
13 —		3	—
15 —		3	—
17 —		3	—
20 —		3	—

Durant cette période d'environ un mois, les examens d'urine n'ont jamais montré d'albumine, l'absence de réaction locale, aux injections intramusculaires, intrafessières, l'absence de fièvre, nous ont montré la tolérance parfaite d'une dose de 33 cm³ $\frac{1}{2}$ de la solution à injecter, soit 7 gr. 70 d'acétylarsan. D'autre part, dès la seconde injection, l'appétit a considérablement augmenté, c'est un des signes les plus précoces d'amélioration de l'état général, que nous avons constaté dans beaucoup de cas.

Au bout d'une semaine de traitement, le poids avait manifestement augmenté.

La malade qui, le 20 juin, pesait 52 kilog. 700, avait comme poids, le 22 juillet, 54 kilog. 800.

Le souffle oculaire a disparu, mais il semble qu'il y ait un peu d'éréthisme cardiaque.

La réaction musculaire du myœdème positive sur les deux biceps il y avait un mois est à peine perceptible sur le bras correspondant au coude touché par l'arthrite.

La numération globulaire de 4.100.000 montre une amélioration évidente de l'état anémique de cette jeune femme,

dont le visage est actuellement un peu rosé, l'état subjectif excellent.

La malade sort du service dans un état satisfaisant.

OBSERVATION II

Recueillie dans le service de M. le médecin-major Collignon,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Anémie simple tuberculeuse

Il s'agit d'un jeune soldat, F..., âgé de 21 ans, entrant à l'hôpital militaire pour faiblesse manifestée au bout d'un an de service.

Les antécédents de ce malade sont chargés : son père est mort de mal de Pott, et il a eu une sœur morte de tuberculose pulmonaire. Il possède sa mère, un frère et une sœur bien portants. Sa faiblesse native a été touchée pendant son enfance, par une broncho-pneumonie, la scarlatine et la rougeole.

Durant son adolescence, le malade fut frappé par son essoufflement facile au moindre effort, par sa tendance aux syncopes, quelques bourdonnements d'oreille fugaces. La grippe qui le toucha en 1918 ne semble pas lui avoir laissé de séquelles.

Enfin, en janvier 1925, il présenta une hémoptysie extrêmement légère, mais suffisante et de caractères assez nets, pour qu'on pût, par l'interrogatoire, affirmer son existence. A partir de ce moment, ce jeune homme se sentit extrêmement affaibli.

Aujourd'hui, 20 avril, nous nous trouvons en présence d'un jeune soldat amaigri, pâle, asthénique, se plaignant simplement d'une légère douleur dans la région sus-épineuse droite.

L'examen du poumon, vers lequel on est attiré tout de suite, ne montre qu'un état scléreux du sommet droit, manifesté cliniquement par de la submatité dans la fosse sus-épineuse droite, et une inspiration moins marquée à droite qu'à gauche, sans bruits surajoutés. Les crachats, rares, que donne le malade ne contiennent pas de bacilles de Koch.

La fièvre est nulle, l'appétit est diminué, le myœdème positif indique un organisme déficient.

L'examen cardio-vasculaire ne montre qu'un souffle anémique jugulaire, au-dessus de la clavicule gauche.

Le foie, la rate et les urines sont normaux.

La numération globulaire réalisée au moyen de l'hématimètre d'Agasse-Lafont indique 3.700.000 globules rouges.

Il s'agit donc cette fois d'une anémie purement symptomatique d'une tuberculose à tendance bénigne, puisque fibreuse.

Le traitement arsenical est indiqué pour les deux états : bacillaire et anémique.

24 avril	1 cm ³ $\frac{1}{2}$ d'acétylarsan	
29	2 cm ³	
4 mai	3 cm ³ $\frac{1}{2}$	--
6 —	3 cm ³ $\frac{1}{2}$	-
8 —	6 cm ³	—

Somme toute, administration rapide de 16 cm³ $\frac{1}{2}$ d'acétylarsan, aucun trouble toxique n'a été observé, l'expectoration a disparu, l'état subjectif du malade est transformé. L'appétit a subi une nette augmentation, l'examen globulaire pratiqué le 9 mai montre 4.214.000 globules, soit en quinze jours une augmentation de cinq cent mille.

Le malade quitte l'hôpital le 10 mai.

OBSERVATION III

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Mlle P..., 17 ans.

Le 20 juin 1925.

Antécédents héréditaires : le père est en bonne santé, la mère, bien portante actuellement, a eu quelques phénomènes pathologiques pulmonaires. Deux de ses frères sont bien portants, le troisième est porteur d'une adénite tuberculeuse.

Antécédents personnels : de petits accidents toxi-infectieux infantiles, ont commencé à installer cet état de fragilité particulière qu'on trouve chez cette personne. La coqueluche et la rougeole se superposent à cet état chronique marqué par

des rhumes à répétition, des phénomènes naso-pharyngiens. Les règles s'installent très irrégulièrement.

Etat actuel. Cette jeune fille se plaint d'un amaigrissement marqué depuis seulement quelques mois, s'accompagnant de troubles fonctionnels variés et peu intenses : expectoration et toux très rares, une ou deux fois par mois, irrégulièrement petite poussée de température vespérale.

L'examen clinique et radioscopique des poudons ne montre qu'un léger état scléreux du sommet pulmonaire gauche avec cortico-pleurite ancienne.

Il est à noter qu'à aucun moment, des hémoptysies ou des bacilles de Koch dans les rares expectorations ne sont venues diminuer l'impression générale que donne cette malade : ancienne forme scléreuse à tendance régressive, ne souffrant actuellement que de l'ancienne imprégnation bacillaire.

D'autre part, de petits troubles fonctionnels cardio-vasculaires sans lésions organiques ; palpitations faciles, légère dyspnée d'effort, quelques rares saignements de nez ; des phénomènes vaso-moteurs, alternatives de pâleur et de cyanose du visage, dirigent notre examen du côté sanguin, car l'hématimétrie nous fait constater une légère hypoglobulie : 3.800.000.

La médication arsenicale organique que nous nous proposons d'appliquer à ce cas aura donc son effet avant tout sur l'état général, car l'amaigrissement, le petit état de dénutrition, prédominent l'état anémique.

21 juin	1 cm ³ $\frac{1}{2}$	d'acétylarsan
25 —	2 cm ³	—
27 —	3 cm ³	—
30 —	3 cm ³	—
6 juillet	3 cm ³	—
3 juillet	3 cm ³	—
8 —	3 cm ³	—
10 —	3 cm ³	—
13 —	3 cm ³	—
15 —	3 cm ³	—
17 —	3 cm ³	—
20 —	3 cm ³	—

Les urines n'ont jamais rien présenté d'anormal. Foie et rein ont fonctionné normalement durant l'administration de cette série arsenicale.

Dès le début des injections, l'état général était considérablement amélioré et une euphorie manifeste avait fait place à cet état neurasthénique qu'on trouve chez les jeunes prébacillaires.

L'anorexie disparut complètement et dix jours après l'interruption du traitement, au moment où la jeune fille quitte l'hospice, l'amélioration de tous les appareils a persisté. Le poids, en une durée de quinze jours est passé de 51 à 52 kil.

La numération globulaire indique 5.090.000 globules rouges, soit une amélioration globulaire de plus d'un million.

OBSERVATION IV

Recueillie dans le service de M. le Professeur Roque

Anémie parasitaire

M. S..., 27 ans.

Le 22 juin 1925.

Cet homme entre à l'hôpital pour troubles dysentériques extrêmement marqués.

Ses antécédents héréditaires ne présentent rien d'anormal. Quant à ses antécédents personnels pathologiques, ils sont uniquement constitués par une scarlatine dans l'enfance et une rougeole tardive.

En avril 1925 le tableau dysentérique apparaît : Epreintes, tenesme périnéal, douleurs abdominales spontanées et diarrhée intense.

Il y a donc un mois que le malade présente les selles nettement sanguinolentes que nous avons actuellement sous les yeux.

L'examen cytologique de ces selles y montre la présence de kystes amibiens.

Parallèlement à cet état intestinal, ce jeune homme est dans un état de dénutrition profonde dont l'anémie est un des signes très accentué chez lui.

La peau est d'une pâleur de cire, les muqueuses et les conjonctives complètement exsangues.

Les bruits du cœur sont extrêmement faibles, par contre l'auscultation sthétoscopique des globes oculaires y montre la présence de souffles anémiques extrêmement doux et pro

longés. A droite, un souffle jugulaire est facilement perceptible. La réaction de dénutrition du myœdème se produit chez ce malade avec autant de facilité que d'intensité.

D'ailleurs les signes fonctionnels que présente ce malade sont d'accord avec les signes cliniques : Son asthénie est intense, de même l'amaigrissement qu'il signale, l'appétit est nul, la fièvre peu marquée.

Le foie, la rate et les urines sont normaux.

Les examens de laboratoire donnent à propos du sang les résultats suivants :

22 juin : 2.600.000 G. R.

56 % d'hémoglobine.

Schéma d'Arneth, G. B. Type I.....	6
Type II	54
Type III.....	36
Type IV.....	12
Type V	0

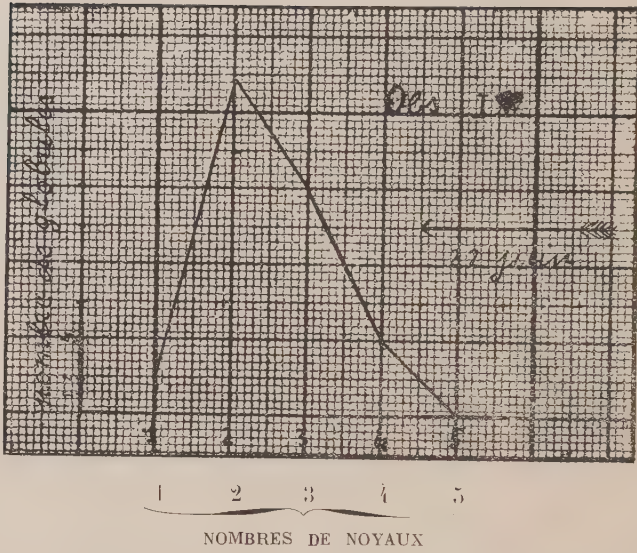
Somme toute, il s'agit d'une anémie secondaire à une toxi-infection aiguë, on peut considérer l'élément hémorragique comme accessoire sans être nul cependant. Remarquons aussi que la diminution globulaire est parallèle à la diminution de l'hémoglobine : en d'autres termes la valeur globulaire est normale.

La médication arsenicale organique va ici avoir deux actions : antiparasitaire et hématopoiétique.

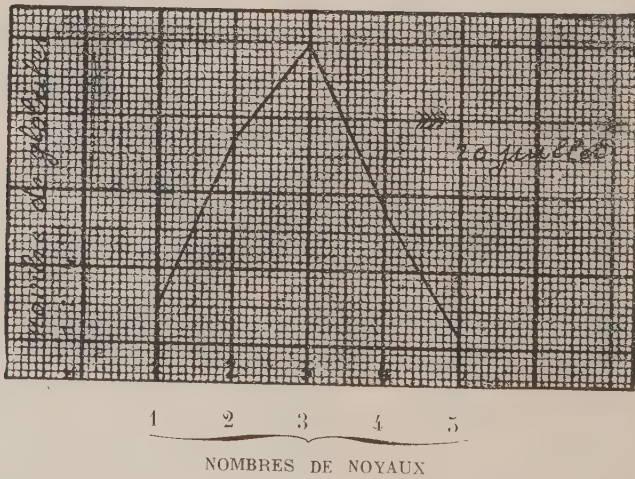
29 juin	3 cm ³	acétylarsan
1 ^{er} juillet.....	1 cm ³	—
2 juillet.....	1 cm ³	—

Le malade accuse à ce jour une diminution marquée de la diarrhée et de la douleur, une reprise légère de l'appétit.

4 juillet	3 cm ³	d'acétylarsan
6 —	3 cm ³	—
8 —	3 cm ³	—
10 —	3 cm ³	—
12 —	3 cm ³	—
14 —	3 cm ³	—
16 —	3 cm ³	—
18 —	3 cm ³	—



La figure d'Arneth est déviée à gauche



La figure d'Arneth est revenue à droite

OBSERVATION IV, p. 56

La diarrhée a disparu complètement ainsi que tous les signes fonctionnels qu'elle entraînait.

Le poids du malade a augmenté de 5 kilog. durant environ 20 jours de traitement.

Sans avoir repris son teint normal, le malade ne présente plus cette teinte cireuse du début, le myœdème a disparu, les souffles anémiques sont fugaces et inconstants.

L'état subjectif est excellent.

L'examen du sang donne les résultats suivant : G. R. 3.800.000 ; hémoglobine 65 %.

La figure d'Arneth correspond aux nombres suivants

G. B. Type I.....	6
Type II.....	33
Type III.....	48
Type IV.....	21
Type V	3

La déviation vers la droite de la ligné d'Arneth, l'augmentation rapide du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine, sont d'un excellent pronostic correspondant à l'amélioration parallèle des signes cliniques.

OBSERVATION V

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Anémie légère

Mlle P..., 25 ans.

1^{er} juillet 1925.

Ses parents et ses huit frères sont bien portants.

Elle-même n'a jamais eu le moindre syndrome pathologique avant 16 ans, où elle a une hémoptysie de moyenne abondance, et une disparition des règles pendant 8 mois. A partir de ce moment, d'années en années, se sont produit soit des hémorragies, soit des épistaxis intenses en même temps qu'une toux et une expectoration de moyenne intensité.

Seule, la perte d'appétit troublait la malade, mais il n'y avait pas de fièvre ni d'amaigrissement.

Actuellement l'examen radioscopique, juxtaposé à l'examen clinique des poumons, et à l'absence de bacilles de Koch dans l'expectoration fait porter le diagnostic de dilatation bronchique.

Mais, d'autre part, remarquant les règles exagérées dans leur quantité, irrégulières dans le temps, la pâleur extrême des muqueuses et de la peau, le cerne des yeux, un souffle jugulaire à droite, sans signes cardio-vasculaires ; un examen de sang pratiqué montre une anémie légère, 3.500.000 G. R., correspondant assez bien au ralentissement de la nutrition de ce frêle organisme, dont l'anémie a été amené par cet état toxi-infectieux ; sans gros signes de dénutrition, car la réaction du myœdème est absente, l'amaigrissement peu marqué.

La malade est donc soumise au traitement arsenical.

2 juillet		1 cm ³	d'acétylarsan
4 —		2 cm ³	—
6 —		3 cm ³	—
8 —		3 cm ³	—
10 —		3 cm ³	—
13 —		3 cm ³	—
15 —		3 cm ³	—
17 —		3 cm ³	—
20 —		3 cm ³	—
22 —		3 cm ³	—
25 —		3 cm ³	—

Les examens d'urine pratiqués le 13 et le 20 juillet les montrent normales. De même ont été le foie et la rate.

A partir du 6 juillet l'appétit s'est montré beaucoup plus marqué ; il a augmenté depuis.

Le 20 juillet, le poids de la malade a augmenté de 1 kilog. ; le souffle anémique jugulaire a disparu ; les règles ont semblé diminuer d'intensité ; enfin parallèlement à l'accélération de la nutrition, une augmentation globulaire est évidente ; car la numération réalisée le 22 juillet donne 4.600.000 globules rouges par millimètre cube de sang, soit une amélioration de un million.

On remarque aussi la disparition de quelques petits ganglions sous-maxillaires, dont l'origine semblait douteuse lorsque l'examen les décèle.

En résumé, les résultats thérapeutiques constatés chez cette jeune femme sont de deux ordres : amélioration de

l'état général par reprise de nutrition ; augmentation globulaire avec disparition des signes anémiques.

OBSERVATION VI

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Madame R..., 40 ans. 24 juin 1925.

Il s'agit d'une femme dont les antécédents personnels abondent en phénomènes toxi-infectieux. La rougeole et la coqueluche furent les maladies qui la touchèrent dès la première enfance. Dès cet instant des phénomènes bronchitiques apparaissent presque tous les hivers.

En 1923, à la suite de phénomènes grippaux négligés, l'amaigrissement et l'asthénie s'accroissent.

Examinée à Paris dans le service du Professeur Rist, il est constaté l'existence d'une tuberculose évolutive du poumon gauche. Une thoracoplastie est pratiquée avec succès chez cette malade.

Une amélioration notable s'est produite depuis cette période.

Néanmoins, actuellement, la malade souffre de petits troubles peu accentués : dyspnée d'effort, tachycardie émotive excessive, qu'on peut considérer comme une conséquence du petit goitre de cette femme, dont l'exophtalmie est marquée.

Il n'y a pas de souffles anémiques vasculo-cardiaques. Les muqueuses sont très décolorées.

La nutrition semble très ralentie, l'appétit très diminué.

Le foie, la rate, les urines sont normaux.

Une numération globulaire pratiquée le 26 juin donnant 3.600.000 globules rouges, fait penser à une anémie symptomatique d'une tuberculose, dont l'évolution est nettement arrêtée.

Le traitement arsenical fut donc appliqué à la malade.

27 juin	1 cm ³ $\frac{1}{2}$	d'acétylarsan
1 ^{er} juillet	3 cm ³	—
3 —	2 cm ³ $\frac{1}{2}$	—
6 —	3 cm ³	—
8 —	3 cm ³	—
10 —	3 cm ³	—
13 —	3 cm ³	—
15 —	3 cm ³	—
17 —	3 cm ³	—
20 —	3 cm ³	—

Nous avons réduit la quantité de médicament injectée le troisième jour, la malade prétendant avoir eu un léger étourdissement très bref dans la journée.

Les urines ont été normales durant toutes ces injections.

L'augmentation des phénomènes de nutrition s'est manifestée vers la quatrième piqûre.

La sensation de lassitude que présentait cette femme il y a un mois a de beaucoup diminué, la dyspnée permanente a disparu, l'appétit est excellent, néanmoins il faut remarquer une ébauche de température vespérale quelquefois à 37°8, 37°9.

Le goître est toujours petit, l'exophtalmie marquée.

La numération globulaire, à la fin du traitement, donne 4.800.000 globules rouges par millimètre cube.

Les résultats thérapeutiques ne sont pas ici extraordinairement marqué, seul l'état anémique semble avoir disparu, mais la toxi-infection bacillaire se devine sous cet état subfébrile tout de même bien puisque durant 23 jours, le poids a augmenté de 2 kilog. 200.

Il faut remarquer aussi l'euphorie particulière de cette malade depuis son traitement.

OBSERVATION VII

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Madame P..., 26 ans.

Antécédents héréditaires bons.

Elle n'a pendant son enfance été touchée que d'une seule maladie : la rougeole, elle n'a eu qu'un enfant, mort en bas âge de méningite de nature bacillaire, sans doute.

La malade est actuellement dans le service à cause d'un affaiblissement très prononcé qui a commencé, dit-elle, en décembre 1924.

Cet état a été accompagné d'amaigrissement, de toux et d'expectoration.

Nous sommes donc en présence d'une tuberculeuse dont les signes semblent s'être exacerbés depuis quelques mois.

En effet, les signes physiques pulmonaires décèlent un état unilatéral pour lequel on réalise un pneumothorax artificiel.

D'autre part, ce qui frappe à première vue chez cette malade c'est l'état de pâleur cireuse de la face. Décoloration marquée,

plus ou moins, sur tout le corps, sur les muqueuses, les conjonctives, et il est bien possible que ce soit soit l'influence d'une anémie symptomatique en évolution que sont survenus des troubles de la menstruation, caractérisés d'abord par des irrégularités dans l'espace et dans la quantité, puis un arrêt des règles depuis 3 mois.

L'examen cardio-vasculaire montre une hypotension nette, un bruit aortique trouvé légèrement à la diastole, un souffle oculaire à gauche, et rien aux jugulaires.

Le sang obtenu par piqûre de la pulpe de l'index est clair : il contient 3.400.000 globules rouges par millimètre cube.

Nous sommes en présence d'une banale anémie symptomatique de tuberculose pulmonaire.

Nous réalisons le traitement arsenical de cette anémie parallèlement au traitement par la méthode de Ferraninni de la tuberculose pulmonaire, évitant autant que possible de pratiquer nos injections les jours où étaient réalisées celles d'azote.

29 juin	1 cm ³ $\frac{1}{2}$ d'acétylarsan	
3 juillet	3 cm ³	—
6 —	3 cm ³	—
8 —	3 cm ³	—
10 —	2 cm ³	—
13 —	3 cm ³	—
17 —	3 cm ³	—

Des vomissements survenus au milieu de la période de traitement, et dont la cause peut être reportée soit à une intolérance arsenicale idiopathique, soit à une coïncidence avec les injections d'azote pouvant par la compression des filets sensitifs du vague amener des vomissements brusques, ont du nous faire diminuer la quantité totale d'acétylarsan que nous nous proposons de faire pénétrer dans l'organisme de cette femme.

Malgré cela, l'amélioration de l'état sanguin s'est produite, puisque la numération, le 20 juillet, donnait : 4.400.000 G. R.

La dyspnée d'effort qui avait été accentuée par les premières injections pleurales a disparu.

L'appétit est vif, les pommettes semblent avoir repris de leurs couleurs d'autrefois.

Les souffles ont tous disparu, mais l'état général n'a pas encore gagné ce qu'il avait perdu depuis quelques mois.

OBSERVATION VIII

Recueillie dans le service de M. le Professeur Cordier

Mme N..., 30 ans. Le 25 juin 1925.

Il n'y a rien de pathologique dans les antécédents héréditaires ou personnels.

En 1918, seulement à la suite de la grippe, petite albuminurie. À partir de cet instant, anorexie et amaigrissement. Les règles furent depuis excessivement irrégulières et abondantes.

Depuis seulement quelques mois, la malade a senti la présence de quelques ganglions sous-claviculaires bilatéraux.

D'autre part, l'intégrité clinique et radioscopique du parenchyme pulmonaire ne peut faire penser à une tuberculose évolutive ou latente.

La radiographie ne montre qu'une petite ombre hilare, caractéristique d'adénopathie trachéobrachique.

Il est donc probable, vue la présence de ces ganglions et l'absence de leucocytaire, d'autre part aussi, la déviation à gauche de figure d'Arneth, d'après le tableau suivant :

Type I	4
Type II	48
Type III	28
Type IV	28

avec une lymphocytose de 50 %, qu'il s'agit d'une adénopathie tuberculeuse, sans réactions viscérales notables.

Du côté des globules rouges, il y a une diminution nette : 3.700.000, bien que la malade ne présente pas au point de vue du teint un aspect anémique ; elle est simplement très dyspnéique et facilement asthénique avec tendance à de fréquentes céphalées.

Les examens cliniques du foie et de la rate les maintient normaux, ainsi que les urines. La fièvre est nulle. La malade est soumise au traitement arsenical.

27 juin	1 m ^c ½	d'acétylarsan	
1 ^{er} juillet	6 cm ³		
3 —	3 cm ³		—
6 —	3 cm ³		—
8 —	3 cm ³		—
10 —	3 cm ³		—
13 —	3 cm ³		—
15 —	3 cm ³		—
17 —	3 cm ³		—

Ce qui a frappé le plus la malade dès le début des injections c'est la disparition complète des migraines dont elle était affectée ; d'autre part, son appétit a été rapidement ranimé.

Quant aux troubles de la menstruation, ils ne semblent pas avoir beaucoup varié.

Mais une amélioration considérable est à noter au point de vue hématologique.

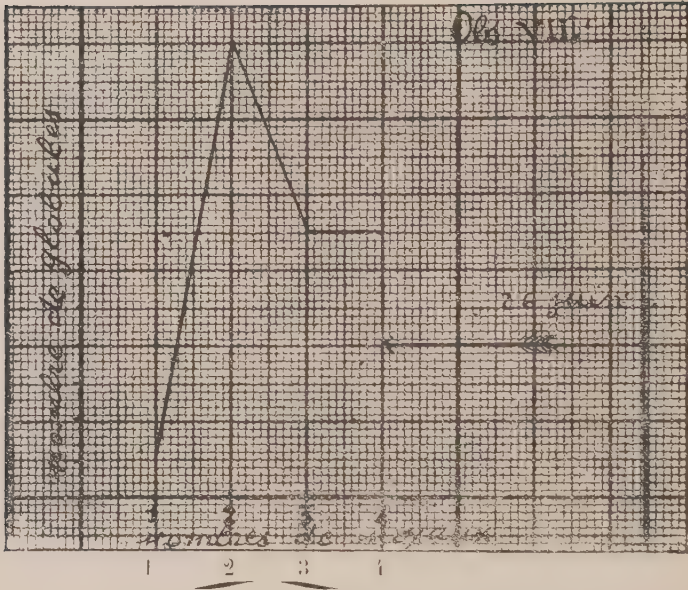
1° Le taux des lymphocytes a successivement baissé jusqu'à la normale, puisque le 20 juillet nous trouvons 35 % de lymphocytes.

2° La figure d'Arneth a nettement pris une direction vers la droite, ce qui signifie un meilleur pronostic qu'il y a une vingtaine de jours ou elle était déviée vers la gauche. Voici les nombres trouvés le 20 juillet ainsi que la représentation graphique de ces nombres.

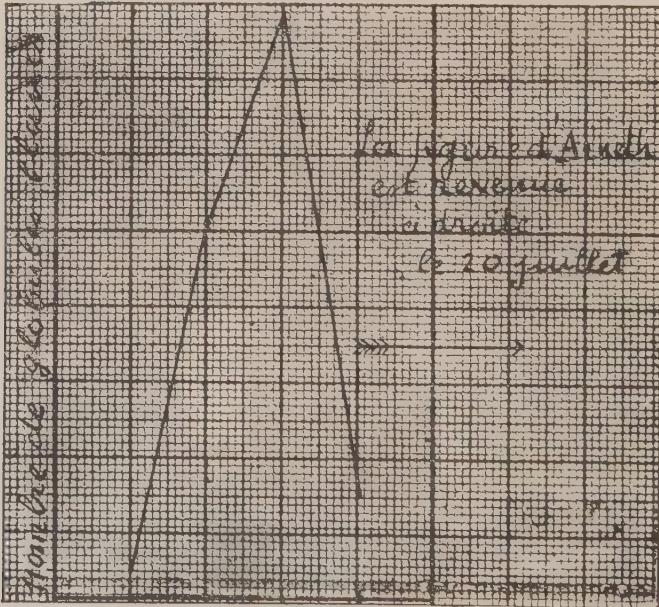
Type I	4
Type II	40
Type III	64
Type IV	12

3° Les globules rouges ont vu leur quantité augmenter puis qu'un millimètre cube de sang de cette malade en contient maintenant 4.600.000, gain d'autant plus appréciable, qu'en même temps qu'il y a amélioration hématique, il y a amélioration leucocytaire.

En résumé, l'action du médicament semble avoir été excellente, l'action peu évolutive de l'agent toxique a été facilement arrêtée dans son évolution, qui était du reste peu marquée.



La figure d'Arneth est déviée à gauche



OBSERVATION VII, p. 64

OBSERVATION IX (Personnelle)

M. L..., à Pont-Audemer, le 8 août 1925, âgé de 35 ans. agriculteur.

Homme d'aspect faible, dont les antécédents héréditaires ou collatéraux ne révèlent rien d'appréciable ou d'important.

La coqueluche et la rougeole qu'il a eu pendant son enfance ont été d'évolution bénigne et sans sequelles. L'excellente santé dont il jouissait jusqu'alors semble avoir diminué après guerre, à la suite d'intoxications répétées par les gaz asphyxiants.

Il en est resté, depuis, comme conséquences fonctionnelles, quelques petits accès grippaux l'hiver avec bronchite fugace et surtout une asthénie constante et assez marquée.

L'examen des poumons n'y montre comme signes pathologiques que quelques irrégularités dans le rythme respiratoire.

La peau du sujet est extrêmement décolorée ainsi que les muqueuses, les conjonctives sont légèrement jaunâtres.

Il n'y a pas de souffles anémiques vasculaires, mais un peu d'éréthisme cardiaque et des phénomènes sympathiques de coloration fugace du visage.

L'anorexie, la constipation intermittente nous font porter le diagnostic d'anémie, l'hématimétrie ne peut être pratiquée, un dosage colorimétrique de l'hémoglobine la montre diminuée de 30 % par rapport à la normale. L'élément toxique de cette anémie semble relever de préférence des atteintes de gaz toxiques plutôt que d'un élément bacillaire douteux.

Une série d'acétylarsan lui est appliquée aux doses suivantes :

9 août		1 cm ³	d'acétylarsan
11	—		2 cm ³ —
13	—		2 cm ³ —
15	—		2 cm ³ —
17	—		2 cm ³ —
19	—		2 cm ³ —
21	—		2 cm ³ —
23	—		2 cm ³ —
25	—		2 cm ³ —

Aucun signe d'intolérance durant ces injections répétées. L'état général s'est fortement amélioré dès le début du traitement. La teinte subictérique des conjonctives a disparu, le poids a augmenté et de même l'hémoglobine est à 80 %.

N. B. — Le malade en question présentait une blessure, suite d'un accident de travail, suturée à la face antéro-interne de la cuisse gauche, à la suite d'une assez longue suppuration elle avait pris l'aspect d'une ulcération ovulaire de petite étendue, n'ayant pas tendance à la cicatrisation. Il a été curieux de remarquer l'amélioration rapide de cette blessure sous l'influence du traitement arsenical.

OBSERVATION X

Due à l'obligeance de M. le Docteur Maurice Griolet

M... Frédéric, demeurant à Molières-sur-Cèze (Gard).

Il s'agit d'un homme de quarante-deux ans, ne présentant dans son passé éloigné, aucun phénomène pathologique notable.

Le premier incident est constitué par l'apparition des signes cliniques d'un ulcère de l'estomac, diagnostiqué et traité en 1914, par une gastro-entéro-anastomose ; opération à la suite de laquelle le malade reprend son travail d'électricien, satisfait d'une thérapeutique lui maintenant un calme apparent jusqu'en 1922, époque à laquelle le malade commence à présenter une série d'hématémèses capricieuses et de moyenne abondance se reproduisant environ tous les quatre mois. Ces phénomènes dont la répétition devient inquiétante ont place brusquement en mars 1925 à une abondante hémorragie intestinale ; à la suite de laquelle le sujet se trouve très affaibli : le moindre effort de sa part lui amenant dyspnées, vertiges, tendances à la syncope, bref de nombreux signes traduisant l'insuffisance hématique. D'autre part, l'amaigrissement très marqué, la diminution de l'appétit, le teint jaune pâle de la peau, l'adécoloration des muqueuses, mettent hors de doute l'anémie extrême dans laquelle l'ulcère stomacal a mené ce malade.

Une première série d'injections d'Acétylarsan donne au bout de quelques jours une amélioration notable : caractérisée par la disparition progressive de la dyspnée et de l'as-

thénie ; le malade réalise de bon cœur des exercices physiques assez intenses et après une deuxième série de puqûres, le malade revient, tant au point de vue des signes fonctionnels dont il sent lui-même l'amélioration qu'au point de vue des signes cliniques examinés par le médecin dans la situation d'un sujet normal.

Cette amélioration qui touche de très près la guérison a persisté après la suppression du traitement, les syndromes hémorragiques ont complètement disparu malgré la reprise active du travail.

MODE D'ADMINISTRATION

Nous avons employé les ampoules de trois centimètres cubés de la solution à 23.6 % d'Acétylarsan, stérile et incolore.

Les piqûres sous-cutanées à la cuisse, intramusculaires à la fesse n'ont jamais amené la moindre réaction locale, les seuls petits troubles que nous ayons observés, rarement d'ailleurs, furent quelques vomissements deux ou trois heures après l'injection, chez des jeunes femmes dont la susceptibilité pouvait être mise sur le compte d'un état gastrique chlorotique. Pour la première injection nous faisons pénétrer dans l'organisme du malade un centimètre cube seulement, soit cinq centigrammes d'arsenic. le troisième jour la dose passe à deux centimètres cubes, le cinquième à trois et à partir de ce moment nous réalisons les injections de trois centimètres cubes tous les deux ou trois jours en augmentant encore quelquefois la dose.

Dès la troisième injection, les malades sont surpris de la reprise de leur appétit ; les améliorations hématiques ne sont nettes que vers la fin du traitement, du quinzième au trentième jour. La façon dont se comporte le médica-

ment dans le sang mérite à être considéré ; Zernick et Fischer ont montré chez des animaux ayant subi des injections de Salvarsan que des traces d'arsenic peuvent circuler dans le sang sans qu'on puisse les mettre en évidence dans les urines longtemps après les injections ; des travaux que fit récemment M. Thoral à propos de l'élimination et de la fixation de l'Acétylarsan, il faut retenir que le sang est un des premiers tissus à fixer l'arsenic en quantité relativement forte ; mais, d'autre part, son élimination est rapide ce qui concorde bien avec notre méthode thérapeutique consistant à donner des doses peu marquées du moins dans les débuts, mais très répétées de façon que la saturation de l'organisme par le médicament ne subisse pas de trop grandes variations.

Les phénomènes manifestant l'accélération des échanges nutritifs se témoignent dès le troisième ou quatrième jour par une augmentation quelquefois surprenante de l'appétit, et comme nous l'avons dit plus haut c'est vers la seconde semaine que les signes anémiques commencent à disparaître.

CONCLUSIONS

I. — Le paraoxyacétylamino-phénylarsinate de diéthylamine ou Acétylarsan, sel stable appartenant à la série de l'acide phénylarsinique, doit prendre une des premières places dans la série des médicaments arsenicaux organiques.

II. — Le mode d'administration en injections soit sous-cutanées, soit intramusculaires (en donnant la préférence à ce dernier procédé) est d'une grande facilité, vue l'indolence des injections.

III. — La nature cristalloïde de la solution d'Acétylarsan a sur les autres préparations arsenicales colloïdes la supériorité d'une élimination rapide et d'une diffusion plus profonde dans l'organisme, permettant des doses plus élevées que des doses correspondantes d'arsenic métalloïdique.

IV. — Les résultats thérapeutiques dans les anémies de natures diverses sont marquées par trois ordres de symptômes.

a) Cytologiques. 1° Augmentation du nombre des globules rouges.

2° Amélioration des formules leucocytaires : d'Arneth en particulier.

b) Chimiques. Augmentation de la quantité totale d'hémoglobine parallèlement à celle des globules rouges.

c) Cliniques. Euphorie du malade, augmentation de l'appétit, disparition de l'asthénie, de la dyspnée, des névralgies, etc.

Réapparition de la couleur normale des téguments et des muqueuses, disparition plus ou moins complète des souffles anémiques, et surtout augmentation nette du poids.

V. — Il s'agit d'un médicament qui ne peut constituer à lui seul le traitement spécifique des anémies, pas plus que les meilleures préparations ferrugineuses employées isolément : mais qui est un adjuvant précieux par son action sur le sang et la nutrition.

VI. — Les meilleurs résultats nous ont été donnés par l'application de doses relativement faibles mais répétées : cinquante à soixante-quinze centigrammes suivant l'âge et le poids du sujet, tous les deux ou trois jours : de façon à atteindre la dose totale de six à dix grammes d'Acétylarsan pendant une période de quinze à vingt jours.

VU :

Le Président de thèse,

F. ARLOING.

VU :

Le Doyen de la Faculté,

Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 12 novembre 1925,

Pour le Recteur et par délégation,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

AGASSE LAFONT. — *Anémies*. 1921.

ANGELINI. — *La figure neutrophile d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire*. Policlinico, 3 juillet 1912.

ANTONELLI. — *La cholesterinémie et la résistance des globules rouges dans les états anémiques*. Policlinico, 21 août 1914.

ANWIYE DAVIES AND MELLANBY. — *The anticoagulating action of the arsenobenols on Blood*. Lancet, sept. 1923.

ARLOING et BRISSAUD. — *Signification de la figure neutrophile d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire*. Soc. d'ét. scient. sur la tuberculose, mars 1913.

AUBERTIN. — *Réactions sanguines dans les anémies graves*. Thèse, Paris, 1905.

AUBERTIN. — *Les anémies par anhématopoïèse*. Semaine médicale, 15 juillet 1908.

AUBERTIN. — *Du parallélisme entre l'état du sang et celui de la moëlle osseuse dans l'anémie pernicieuse*. Soc. Méd., 15 août 1906.

BEHRENS. — *La vitesse de sédimentation des hématies fournit-elle des renseignements sur la valeur globulaire*. Münch. med. Woch., 22 février 1924.

- BEUTTER. — *Souffles diastoliques anémiques de la base du cœur*. Thèse de Lyon, 1906.
- BICKEL. — *L'anémie grave à type pernicieux d'origine tuberculeuse*. Revue de Médecine, 1922, page 470.
- BIE et MÖLLER. — *Constitution du sang humain normal*. Arch. des malad. du cœur et du sang, avril 1922, page 177.
- BING H.-I. — *Nombre des globules rouges dans le sang capillaire des sujets normaux aux différents points du corps et aux différentes heures de la journée*. Soc. Biologie, 12 février 1921.
- BLOCH. — *Action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoïétiques*. Thèse, Paris, 1908.
- BLOCH et OESNER. — *Recherches sur les globules rouges de l'homme*. Zeitsch. f. d. ges. exp., Mediz., 4 août 1923.
- BOUCHE. — *Du traitement de la syphilis par l'Acétylarsan*. Thèse médecine, Lyon, 1923.
- BOURGET. — *Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang*. Soc. Vaudoise de Médecine, nov. 1912.
- BRANWELL BYRON. — *Traitement de l'anémie pernicieuse par le salvarsan et le néo-salvarsan*. British. Medic. Journal, 6 mai 1925.
- BRANWELL BYRON. — *Sur deux cas d'anémie pernicieuse traitée par le salvarsan*. British. Medic. Journal, 11 mars 1911.
- BRISSAUD. — *Etude sur la figure neutrophile d'Arneeth*. Thèse de Lyon, 1911-12.
- BRISSAUD et THEVENOT. — *Modification des globules du sang après injections de salvarsan*. Deuxième congrès de médecine française, 23 oct. 1911.
- BROCKBANK. — *Le sérum sanguin dans l'anémie pernicieuse*. British. Medic. Journal, 22 juillet 1922.

BURIN et DESROZIERS. — *Traitement des anémies et en particulier de la chlorose par les eaux de la Bourboule*. Paris, 1907.

CADET DE GASSICOURT. — *Histoire de la liqueur fumante tirée de l'arsenic*. Mémoire présenté à l'Académie Royale de Médecine, en 1760.

CAIN ANDRÉ. — *Les réactions de la moëlle osseuse dans les anémies tuberculeuses*. Annales de Médecine, Tome II, n° 1, 15 juillet 1914.

CALMETTE. — *L'infection bacillaire chez l'homme et chez les animaux*. Masson, 1910.

CASTAIGNE. — *La Médecine en France en ces cinquante dernières années*. Presse Médicale, 30 juin 1915, page 236.

CHALIER. — *Hémolyse et tuberculose*. Progrès Médical, 12 juin 1914.

CHALIER et CHEVALIER. — *Le syndrome anémique dans les leucémies*. Journal de Médecine de Lyon, 20 avril 1924.

CHARASSE. — *Médication arsenicale*. Thèse Lyon, 1900-01.

CHEINISSE. — *Médication arsenicale dans les anémies*. Presse Médicale, 1922, page 646.

CHEINISSE. — *Traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Neisser*. Presse Médicale, 1924, page 376.

CHICKOWA (Mlle). — *Traitement des anémies pré-tuberculeuses*. Thèse Montpellier, 1905-6.

CHOUSTROW. — *Contre-indications et indications du traitement arsenical*. Vrathebnôïe Delo, 18 déc. 1921.

CORDIER. — *Soleil et sang*. Journal de Méd. de Lyon, 20 avril 1921.

CULTY. — *Quelques études cliniques sur la médication arsenicale organique*. Thèse, Lyon, 1922-23.

DALIUIER. — *Action des composés arsenicaux organiques sur l'oxyhémoglobine du sang.* Soc. Méd. Paris, juin 1915

DEBOVE et ACHARD. .. *Manuel de thérapeutique.*

DELPEUCH. — *Action de l'arsenic sur le sang.* Thèse, Paris, 1880.

DIEULAFOY. — *C. R. de l'Académie de Médecine*, du 20 juin 1893.

DIEULAFOY. — *Manuel de pathologie interne*, tome IV, p. 403.

EINAR. — *Le nombre des globules rouges des sujets normaux et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques.* Acta Medica Scandinavica, vol. II, page 922.

EINGELHARD. — *Essai de traitement de l'anémie pernicieuse suivant la méthode de Neisser.* Deutsch. Archiv, für klinisch Mediz, tome CXLIV, juillet 1924.

ELIASON. — *Traitement de la chlorose.* Paris, Thèse, 1897.

ELLERMANN. — *Sur la nature de l'anémie pernicieuse essentielle.* Deutsche Med. Wochen., 2 mai 1912, page 842.

FERRANINI. — *Recherches expérimentales sur l'action pharmacodynamique du salvarsan.* Riforma med., 25 sept., 2, 9 oct. 1911.

FIESSENGER N. et BIDEGARAY. — *Valeur semeiologique des souffles jugulaires dans les chloroses frustes.* Soc. Méd. Hôpital., 9 mars 1923.

FLANDIN et TSANK. — *Action anticoagulante des injections d'arsenobenzènes.* C. R. soc. biologie, 22 janv. 1921.

GAUTIER A. — *Emploi des sels arsenicaux organiques.* C. R. de l'Académie de Médecine, 15 nov. 1910.

GAUTIER A. — *Origine alimentaire de l'arsenic alimentaire chez l'homme.* Bulletin soc. chim., 1904.

- GILBERT. — *Société de biologie*, 30 octobre 1891.
- GILBERT. — *Congrès de Médecine*, 1897.
- GILBERT et FOURNIER. — *Médications symptomatiques*.
- GILBERT et WEINBERG. — *Traité du sang*.
- GAUGEROT. — *Etat actuel de l'arsenotherapie*. Journal Médical français, mars 1923, page 110.
- GRASSET. — *Thérapeutique générale*.
- GREZEL. — *Anémies tuberculeuses*. Thèse Lyon, 1912-13.
- GRISOLIE. — *Traité de Pathologie interne*, Masson, 1852.
- GULLAND et GOSDALL. — *Le sang*. Edimbourg, 1914.
- GUNN J.-A. et FELTHAM W.-J. — *Action antihémolytique de l'arsenic*. The British. med. Journ., 21 janvier 1911.
- HAMON. — Thèse, Lyon, 1925.
- HAYEM. — *Du sang et de ses altérations anatomiques*.
- HAYEM. — *Altérations du chimisme stomacal dans la chlorose*. Soc. Méd. Hôp., 30 oct. 1891.
- HIRSCH W. — *Ueber die Behandlung der perniziöse Anämie mit grossen Arsendosen*. Die Therap. der Gegen., nov. 1923.
- HITZROT. — *Traitement chirurgical de l'anémie pernicieuse*. Annal. of. Surgery, janvier 1922.
- IAXINOFF. — *De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le novarsénobenzol*. Presse Médicale, 7 janvier 1914.
- JOANNIN. — *Les remèdes galéniques*.
- KAUFFMANN. — *Constitutions chimiques et anatomiques des lésions du système nerveux central dans l'anémie*. Arch. Psychiat., tome III, n° 1.

- KLEMPERER G. — *Ueber Arsenbehandlung bei perniziöser Anämie*. Die Therapie der Gegenwart., juillet 1922.
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — *Elimination et fixation des norarsénicaux thérapeutiques*. C. R. Académie des Sciences, 31 janvier 1921.
- KULKE E. — *Anémie perniciieuse*. Münch. Med. Woch., 22 juin 1923.
- LABADIE et LAGRAVE. — *Maladies du sang*.
- LÉIMPE. — *Du salvarsan dans l'anémie perniciieuse*. Mediz. Klinik., 19 nov. 1915.
- LANGÉVIN-BRULÉ Marie. — *Anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néosalvarsan*. Bul. Soc. Hôp., 1916.
- LÉVY. — *Arsenic en thérapeutique*. Thèse, Paris, 1894.
- LUYET. — *Chlorose*.
- LUZZATO et FERRUCIO. — *Sur le nombre de globules rouges décelables par la coloration vitale dans les conditions normales et dans les états anémiques*. Folia haemat., avril 1912.
- LYON Gaston. — *Clinique Thérapeutique*.
- MANIEZ. — *Anémie et tuberculose*. Thèse, Lille, 1922-23.
- MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique*, 1923.
- MARTIN. — Thèse, Lyon, 1925.
- MAOUS. — *Traitement de la syphilis par l'Acétylarsan*. Thèse, Toulouse, 1922-23.
- MASSALANGO et GASPERINI. — *De la valeur hématopoïétique du sérum des animaux anémiés par saignée*. Il polichinico, juin 1913.
- MASTER PHILIPP et HAESLER. — *Facteur déterminant de la moëlle rouge au cours de l'anémie*. Journal of experim. Medic. XXXIV, page 580.

MEULENGRACHT. — *Les hautes doses de fer dans les différentes anémies.*

MORAWITZ-ECKUL. — *Modifications du sang sous l'influence de l'arsenic.* — *Klinische Wochenschrift*, 23 juin 1922.

MORAWITZ. — *Deutsche Mediz. Woch.*, 1924, page 1238.

MULLER FRANZ. — *Deutsche Mediz. Woch.*, 1922, p. 836.

MULLER FRANZ. — *Die Förderung der Blutbildung durch Eisen und Arsen.* *Deutsche. Med. Woch.*, 23 juin 1922.

MUNER. — *Injection̄s sous-cutanées de fer et d'arsenic dans les anémies symptomatiques.* *Boston Medic. and Surg. Journal*, 23 mai 1912.

NEISSER. — *Ueber Arsenbehandlung bei perntziöser Anämie.* *Die Therapie der Gegenwart*, juin 1922, page 220.

NOEGELI. — *Le fer dans l'anémie.* *Schweiz. Med. Woch.*, 29 juillet 1920.

NORMET. — *Traitement des anémies par le citrate de soude intraveineux.* *C. R. Académie de Médecine*, 27 déc. 1923.

OLIVIER et DOUGLAS. — *Mécanisme du pouvoir agglutinant des arsénobenzènes sur les hématies.* *Journ. of pharmac. and exper. Thérap.*, 1922, page 187.

OPPENHEIMER. — *Klinis. Wbch.*, 1924, page 1836.

POLICARD. — *Histologie pathologique.* Doris, 1924.

POTAIN. — *Anémie.* *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.*

RABINOWITZ. — *Du traitement de l'anémie grave.* Thèse, Strasbourg, 1911.

RABUTEAU. — *Bulletin Soc. biol.*, Paris 1882, page 491.

RAGUENEAU. — Thèse, Lyon, 1925.

REID WILLIAM. — *Le cœur dans l'anémie pernicieuse.* *Journ. amer. Med. Assoc.*, 24 février 1923.

RIBIÈRE. — *Anémies*, 1923.

RIEUX. .. *Anémie et cancer*. Revue de Médecine, oct. 1920, page 505.

RIEUX. — *Traité d'hématologie clinique*. Doin, 1924.

RIEUX. — *Traitement des anémies*. Suppl. de la Méd., juin 1925.

RIGGS. — *Symptômes nerveux de l'anémie pernicieuse*. Journ. of the Americ. Med. assoc., 16 août 1913.

ROGER. — *Physiologie et pathologie expérimentale*. Presse Méd., 31 mai 1915, page 190.

ROGERS A.-W. — *Troubles du système nerveux central accompagnant l'anémie pernicieuse*. Wiscousin. Med. Journ., oct. 1912.

ROLLY et KUHNEL. — *Recherches sur les souffles du cœur dans la chlorose*. Med. Klin., n° 14.

ROQUE. — *Les anémies post-hémorragiques et leur traitement*. Journal de Méd. de Lyon, 20 avril 1924.

ROQUE, CHALIER, NOVÉ-JOSSERAND. — *Anémie hémolysinique du type pernicieux avec hémosiderose viscérale chez un tuberculeux*. Arch. Malad. cœur et du sang. 1913, p. 23.

ROSENOW. — *Traitement de l'anémie pernicieuse*. Klin. Wochens., janvier 1923.

SEE. — *Du sang et des anémies*. Paris, 1866.

SEILER F. — *Rôle de l'arsenic dans le traitement de la chlorose*. Deuts. Med. Woch., 20 juillet 1911.

SICARD et BLOCH. — *Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzène*. C. R. Soc. biologie, 24 août 1910.

TADDEI. — *Signification pronostique du schéma d'Arneith*. Minerva Medic., n° 18, 15 sept. 1922.

THÉVENOT et BRISSAUD. — *Asénobenzène et sang*. C. R. de la Soc. de Méd. de Lyon, octobre 1911.

- THORAL. — *Fixation et élimination de l'Acétylarsan*. Thèse pharmac., Lyon, 1925.
- TIXIER. — *Traitement des anémies des nourissons*. La Médecine, mars 1921.
- TROUSSEAU. — *Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu*. Baillière 1865, page 497, tome III.
- TROUSSEAU et PIDOUX. — *Traité de Thérapeutique et de matière médicale*, 1870.
- VAIAS. — Thèse, Paris, 1901-2.
- VANGEON. — Thèse, Paris, 1901-2.
- VAQUEZ et AUBERTIN. — *Traitement des anémies*, 1914 (Baillière).
- VIRATEL. — *Action de l'arsenic sur le sang*. Thèse, Bordeaux, 1894-95.
- WALTERHÖFFER et SCHRAMM. — *Traitement de l'anémie pernicieuse par la splénectomie*, Arch. für Klin. Chir., 24 novembre 1921.
- WEIL et GUÉNOT. — *Rénovation sanguine par le novarsénobenzol*. Presse Méd., 1914, «° 2, page 13.
- WEISKOTTEN. — *Action du benzol sur le sang*. Journ. of. Med. Res. Archiv., septembre 1915.
- WHIPPLE G.-S. et F.-S. ROBSHEIT. — *Iron and Arsenic as influencing blood regeneration following simple anæmia* Arch. of. Inter. Med. mai 1921.
- WIDAL et MERKLÉN. — *Médication cacodylique dans la chlorose*. Soc. Méd. des Hôp., 2 mars 1900.
- YAMINNOF. — *Influence de l'arsénobenzol sur la formule leucocytaire*. Annales de l'Institut Pasteur, 25 mais 1911.
- ZAGOROWSKY. — *Des modifications du système nerveux central dans la chlorose*. Rousky. Vratsch., 1915.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	1
ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'ACÉTYLARSAN	9
ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE DE L'ACÉTYLARSAN.....	9
I. — Action sur le sang	9
II. — Action sur la moëlle osseuse.....	27
III. — Toxicité	30
QUELQUES CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES ANÉMIES ET LEUR TRAITEMENT PAR L'ARSENIC.....	33
OBSERVATIONS	51
MODE D'ADMINISTRATION	70
CONCLUSIONS	72
BIBLIOGRAPHIE	74

